Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Marburg a. d. Lahn
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. med. E. Kehrer)

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der hormonalen Sterilisierung weiblicher Tiere

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg

vorgelegt von
Carl Lange
Medizinalpraktikant aus Kassel

Marburg 1931

Gedruckt in der Buchdruckerei der Anstalt Bethel in Bethel bei Bielefeld

Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Marburg a. d. Lahn
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. med. E. Kehrer)

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der hormonalen Sterilisierung weiblicher Tiere

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg

vorgelegt von
Carl Lange
Medizinalpraktikant aus Kassel

Marburg 1931

Gedruckt in der Buchdruckerei der Anstalt Bethel in Bethel bei Bielefeld

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 28. Januar 1932

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Referent: Geh. Med.-Rat Professor Dr. E. Kehrer

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gliederung.

A. Hyperhormonale Sterilisierung: Seite

1.) durch Ovarialwirkstoffe 6

2.) durch Plazentawirkstoffe 13

3.) durch Schwangerenserum 14

B. Antihormonale Sterilisierung:

1.) durch Spermaintoxikation 15

2.) durch heterosexuelle Keimdrüsenüberpflanzung bezw. Injektion von Hodenpräparaten 19

C. Heterohormonale Sterilisierung 24

D. Eigene Versuche und Ergebnisse 25

E. Kurze Zusammenfassung der gesamten Versuchsergebnisse 46

F. Beurteilung der Resultate 47

G. Literaturverzeichnis 50

H. Lebenslauf 56

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547924_0168

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der hormonalen Sterilisierung weiblicher Tiere.

Es war keine rein-wissenschaftliche Problemstellung, sondern eine bittere Notwendigkeit, daß auf dem im Jahre 1931 zu Frankfurt am Main stattgefundenen Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie L. Fraenkel ein umfassendes Referat über Sterilität und Konzeptionsverhütung gehalten hat. Kaum hat es eine Zeit gegeben, in der diese Frage so im Mittelpunkt gestanden hätte, denn nicht allein sind es medizinische Gründe, die eine Konzeption nicht angezeigt erscheinen lassen, sondern auch das unserem Volke aufgezwungene soziale Elend verbietet es, eine größere Kinderzahl groß zu ziehen. L. Fraenkel sagt:

> „Daß Einzelne Schwangerschaft zu vermeiden versuchen, ist schon immer der Fall gewesen und erscheint selbstverständlich; das ist ihre eigene Angelegenheit, daß aber die Lebensbedingungen eines ganzen Volkes so liegen, daß ein theoretischer und praktisch gleichmäßig anzuerkennender Schutz gegen zu starke Fortpflanzung mit allen Mitteln der Wissenschaft eifrig gesucht werden muß, das ist tief bedauerlich. Früher mußte, wenn die präventiven Maßregeln versagten, wohl oder übel ausgetragen werden. Bei der jetzigen Einstellung jedoch tritt sofort die Abtreibung in Kraft. Das ist die furchtbare Gefahr, in der wir leben, und in der wir lieber das kleinere Uebel, die Vorbeugung, in Kauf nehmen müssen, als den künstlichen Abort und die Zunahme von Geschlechtskrankheiten und Minderwertigkeit oder Sterblichkeit der Kinder."

Die Methoden zur Sterilisierung sind mannigfaltig. An erster Stelle sind es Operationen, wie Unterbindung, Durchschneidung, Quetschung, Knotung, Excision, Totalexstirpation und Verlagerung der Tuben oder Verlagerung der Eierstöcke, oder Operationen am Uterus (Bildung zweier Schleimhautlappen, die sich ventilartig vor den äußeren Muttermund legen nach Koks, Jodtinktureinspritzung, nach Daniels-Rußland, oder allmonatliche Abrasio mit stumpfer Kürette kurz vor der zu erwartenden Regelblutung), und an der Scheide (Bildung einer doppelten Vagina für Menstruation und Kohabitation getrennt, nach Zomakion, Haendly und Polano). Sehr verschieden sind die Wege, die alle einem Ziel zusteuern.

In zweiter Linie wurde versucht, mit Röntgenstrahlen und Radium eine Unfruchtbarmachung herbeizuführen. Fraenkel hat zu diesen wichtigen Methoden Stellung genommen und das Für und Wider der einzelnen Maßnahmen kritisch behandelt.

Da aber alle vorher genannten Methoden nicht unbedenkliche Eingriffe darstellen, wäre es für den Arzt als besonderer Gewinn zu bezeichnen, wenn es gelingen würde, eine Methode zu finden, die jede Operation oder Bestrahlung ausschaltete. Diesen Weg hat zum ersten Male Haberlandt beschritten, als er versuchte, durch hormonale Beeinflussung der Keimdrüsen eine Sterilisierung zu erzielen. Die hormonale Sterilisierung läßt sich sinngemäß einteilen in:

A) hyperhormonale Sterilisierung,
B) antihormonale Sterilisierung und
C) heterohormonale Sterilisierung.

A. Hyperhormonale Sterilisierung

1. durch Ovarialsubstanzen.

Haberlandt's Experimente fußen auf der um die Jahrhundertwende von Beard und Prénant zum ersten Male ausgesprochenen Ansicht, daß das Corpus luteum als innersekretorische Drüse die Ovulation zwischen den einzelnen Menstruationen und während der Gravidität hemmt. Zschocke, Tandler und andere beobachteten zu gleicher Zeit, daß durch das Corpus luteum persistens die normale dreiwöchige Brunst bei der Kuh ausbleibt, daß aber nach Zerdrücken bezw. Entfernen des gelben Körpers die Brunst in Kürze wieder in Gang kommt. Aehnliche Beobachtungen anderer Autoren (Loeb, Papanicolaou, Stockard, Nielsen) haben diese Feststellung bestätigt. In gleicher Weise wie das Corpus luteum menstruationis bezw. graviditatis wirken Corpus-luteum-Präparate. Pearl und Surface bemerkten, daß auf Injektion von Rinder-Corpus-luteum-Präparaten Hühner das Eierlegen einstellten. Hermann und Stein stellten auf Injektion ihres Corpus-luteum-Reizstoffes „Pentaminphosphatid" an nicht geschlechtsreifen Kaninchen und Ratten eine Hemmung des Follikelsprunges fest. Weiterhin greift Haberlandt auf die Arbeiten von Wallart, Biedl und Aschner zurück, welche die gleiche — nur zeitlich getrennte — hormonale Wirkung wie dem Corpus luteum graviditatis dem interstitiellen Eierstocksgewebe oder der interstitiellen Eierstocksdrüse (Thecaluteinzellen) zuschrieben. Aus den Untersuchungen dieser Autoren folgerte er, daß durch subcutane Transplantationen von Ovarien trächtiger Tiere auf normale, geschlechtsreife Weibchen gleicher Gattung, d. h. durch das mit den Ovarien zugleich transplantierte Corpus luteum bezw. interstitielle Eierstocksgewebe eine Hemmung der Follikelberstung, d. h. eine Sterilisierung, zu erreichen sein müsse.

Haberlandt's Versuche aus den Jahren 1919—1921 erstrecken sich auf Kaninchen und Meerschweinchen. Er implantierte in der 1. Versuchsgruppe 8 Kaninchenweibchen die Eierstöcke je eines trächtigen, in der zweiten Schwangerschaftshälfte befindlichen Kaninchenweibchens. Die Belegung der Versuchstiere durch geprüfte Männchen erfolgte eine gewisse Zeit nach der Implantation (im 1. Falle 8 Tage, im 2., 3. und 4. Falle

14 Tage und in den übrigen Versuchen 1 Monat post implantationem. In einer zweiten Serie implantierte Haberlandt 8 weiblichen Meerschweinchen die Ovarien je eines trächtigen anderen Meerschweinchens. Die Männchen wurden bei diesen Versuchen in den ersten fünf Fällen nach 14 Tagen, in den beiden nächsten Versuchen nach drei Wochen und im letzten Versuch nach einem Monat post implantationem dauernd zugegeben.

Das Ergebnis beider Versuchsserien war: Von den 8 Kaninchen-Versuchen fielen 5 im Sinne einer bis fast 3 Monate dauernden Sterilität mit 15—21 erfolglosen Belegungen positiv aus. Von den 8 Meerschweinchen-Versuchen zeigten aber nur 3 eine Befruchtungsverzögerung von 3—4 Wochen. Daß die Ergebnisse der Kaninchenversuche im allgemeinen günstigere Resultate ergaben, führt Haberlandt auf die Eigenart der Tierspecies zurück. Im einzelnen führt Haberlandt den negativen Ausfall der Versuche auf schlechte Einheilung und Nekrose der Implantate sowie darauf zurück, daß bei relativ guter Einheilung die Belegung zu einem Zeitpunkte erfolgte, zu dem noch keine Sterilisierungswirkung auftreten konnte (14 Tage post implantationem zum 1. Male belegt) oder zu einem Zeitpunkte, zu dem die Resorption bereits vollendet war (1 Monat post implantationem zum 1. Male belegt).

Neben diesen Transplantationsversuchen führte Haberlandt zu gleicher Zeit Injektionsversuche mit Ovarialpräparaten am Kaninchen aus. Er benutzte zu diesem Zwecke zunächst das Corpus-luteum-Opton nach Abderhalden von E. Merck-Darmstadt, das durch künstliche Verdauung abgebaute Corpus-luteum-Substanz darstellt, wasserlöslich und sterilisierbar ist, aber von nicht trächtigen Tieren stammt. Alle mit diesem Präparat unternommenen Versuche verliefen ergebnislos. In einer zweiten Versuchsreihe verwandte Haberlandt das Ovarialopton nach Abderhalden, das von E. Merck-Darmstadt auf Verlangen des Forschers aus den Ovarien trächtiger Tiere hergestellt wurde und neben dem Corpus-luteum-Hormon auch das ovulationshemmende Hormon des interstitiellen Gewebes (Thecaluteinzellen) enthielt. Die Resultate dieser Versuche stellten sich folgendermaßen:

In den 3 ersten Versuchen dieser Serie erhielten die Tiere (Kaninchenweibchen) eine bestimmte Anzahl Ampullen Ovarialopton (0,06 gr Opton auf 1 ccm), und zwar

im 1. Versuch 100 Ampullen in 25 Tagen subcutan,

im 2. Versuch 60 Ampullen in 15 Tagen subcutan und

im 3. Versuch 80 Ampullen in 13 Tagen subcutan unter die Rückenhaut.

In einem 4. und 5. Versuch erhielten die Weibchen während 24 bezw. 26 Tagen insgesamt 253 Ampullen (und zwar 156 Ampullen subcutan plus 97 Ampullen per os) bezw. 160 Ampullen subcutan (à 0,1 gr Opton auf 1 ccm). In den 5 genannten Versuchen wurden die weiblichen Tiere 1, 2 bezw. 3 Tage nach Abschluß der Optonbehandlung zum Rammler gegeben.

Als Erfolg der Optonbehandlung war nach Haberlandt zu buchen:

im 1. Falle: 4tägige Belegungsverweigerung,

im 2. Falle: 3tägige Belegungsverweigerung und 2 erfolglose Belegungen am 4. Tage,

im 3. Falle: 12tägige Belegungsverweigerung, alsdann eine erfolglose Belegung sowie fernere 5tägige Belegungsverweigerung, danach 2 erfolglose Belegungen,

im 4. Falle resultierte Belegungsverweigerung bis zur Section,

im 5. Falle: 5tägige Belegungsverweigerung. Nach weiterer 9tägiger Schonzeit wurde das Tier des 5. Versuches erfolgreich belegt und warf 6 große, 1 unentwickeltes Junges. Die Untersuchung der Ovarien per laparotomiam im 5. Versuch hatte folgendes Ergebnis: Wenig große Follikel,

gut erhaltenes Corpus luteum vom Wurf vor 2 Monaten, fast keine kleineren, mittleren Follikel (im Gegensatz zum unbehandelten Schwestertier). Also: Corpus luteum persistens. Keine Ausbildung von neuen Follikeln. Die größeren Follikel hatten schon vor der Behandlung bestanden.

Das Gesamtergebnis auch dieser Versuche mit Ovarialopton trächtiger Tiere ergab mithin im gespritzten Tier einmal eine Hemmung insofern, als sich dieses — genau so wie ein bereits trächtiges Tier — schwer belegen ließ, und andererseits eine Hemmung, als dieses nach erfolgter Belegung nicht trächtig wurde. Auch an den Ovarien zeigte sich diese Hemmung darin, daß eine weitere Follikelreifung und -berstung nicht stattgefunden hatte. Schließlich konnte auch die gleiche Hemmung in der Nachkommenschaft (geringe Jungenzahl beim nächsten Wurf) erblickt werden, die Haberlandt als „Abklingen der Ovulationshemmung" deutet. In den folgenden Versuchen wurde von Haberlandt Ovarialopton weißen Mäusen in Milch per os gegeben. Er verfütterte bei 6 Tieren Ovarialopton in Ampullen (0,1 Ovarialopton auf 1 ccm) insgesamt je 60—200 Ampullen in einem Zeitraum von 1—2 Monaten zusammen mit Milch und belegte die Tiere im Anschluß daran. Er stellte fest, daß von den angesetzten 6 Versuchen 2 negativ ausfielen, 2 Tiere dauernd steril blieben und somit ausschieden, während 1 Tier 4 Wochen hindurch steril blieb und später, beim nächsten auf die Sterilität folgenden Wurf nur 3 Junge warf und ein anderes Tier zwar nicht steril blieb, jedoch eine gegen früher auffallend niedrige Nachkommenzahl (3) hatte. Auf die Fütterungsversuche mit Plazentaopton soll später im Zusammenhang mit anderen Forschern eingegangen werden.

Unabhängig und ungefähr zu gleicher Zeit (1921) studierte Naeslund den Einfluß des Corpus-luteum-Hormons auf die Gestation und die Fruchtentwicklung. Er injizierte in einer ersten Versuchsgruppe Corpus-luteum-Extrakt von trächtigen Kühen auf insgesamt 14 Kaninchen intramuskulär und 12 weiße Mäuse subcutan in stetig steigenden Dosen. Das Ergebnis war positiv. Vor der Begattung ausgeführte Injektionen größerer Quantitäten Corpus-luteum-Extraktes verhinderten die Schwangerschaft. Nach der Begattung ausgeführte Injektionen blieben ohne Einfluß. In einer zweiten Versuchsgruppe erreichte Naeslund eine Hyperfunktion des Corpus luteum durch „sterile Begattung" bei Kaninchen (vasektomierte Männchen) ausgehend von der Ueberzeugung, daß beim Kaninchen das Bersten des Follikels nicht spontan, sondern nur bei der geschlechtlichen Annäherung erfolge. — Die am 2.—7. Tage post cohabitationem erfolgte Sektion ergab regelmäßig frische Corpora lutea in den Ovarien. — Auch diese Versuche führten bei späterer Belegung zu positivem Resultat, d. h. zu kurzdauernder Sterilität.

Ebenfalls unabhängig von Haberlandt und ungefähr zur gleichen Zeit erzielten Bondi und Neurath durch künstliche Ovarientransplantationen auf weibliche Ratten eine Sterilität in zirka 90 % ihrer Fälle (von 27 Tieren wurden nur 3 gravide). Während aber Haberlandt die Sterilität auf Ovulationshemmung zurückführte, erklärten sie dieselbe durch die hormonal-bedingte Hypoplasie des Uterus.

Einer der ersten, der die Haberlandt'schen Versuche aufgriff, war Knaus (1924). Er führte seine Versuche mit Corpus-luteum-Extrakt aus, das er jungfräulichen Ratten subcutan injizierte. Er stellte, ebenso wie Haberlandt, eine temporäre Sterilität fest, aber im Gegensatz zu Haberlandt eine vergrößerte Nachkommenzahl beim nächsten auf die Sterilität folgenden Wurf. Die letztere Feststellung erklärte er damit, daß das Corpus-luteum-Hormon anfangs die Follikeltätigkeit des Ovars fördere, die Heranreifung der Follikel bis zur Berstung aber verhindere. Wenn dann diese später erfolge, so seien gleichzeitig zu viele andere Follikel in berstungsfähigem Zustande.

Im gleichen Jahre führte Cabiglio seine Versuche nach dem Vorbilde Haberlandt's aus. Er transplantierte 8 Kaninchen Ovarien und

erzielte in 3 Fällen Sterilität. Histologisch boten die Transplantate zentrale Nekrosen und in der Peripherie interstitielles Gewebe. Die Ovarien der sterilen Tiere zeigten keine Besonderheiten. Die Sterilität wurde nach ihm durch Toxine und Immunwirkungen, nicht aber durch den hemmenden Einfluß des im Transplantate enthaltenen Corpus luteum auf die Follikelreifung und Berstung erklärt.

Kennedy fand 1925 bei intravenöser Injektion von Corpus-luteum-Extrakten von Kühen bei Kaninchen eine Hemmung der Ovulation bis zur Dauer von 3 Monaten nach Aufhören der Injektionen. Bei länger fortgesetzten Injektionen kam es zu degenerativen ovariellen Veränderungen (Bindegewebswucherungen im Stroma, Verminderung der Follikelzahl, besonders der Graaf'schen Follikel und Bildung abnormer Follikel).

Zu ähnlichem Ergebnis kam auch Papanicolaou (1926), der Meerschweinchen Corpus-luteum-Hormon als öliges Extrakt subcutan injizierte. Er fand zunächst eine Hinausschiebung der Brunst solange, bis mit den Injektionen aufgehört wurde. Ferner fehlten Corpora lutea in den Ovarien der Injektionstiere und jegliche Ovulation. Die orale Verabreichung hatte keinen Erfolg (vergleiche dagegen Haberlandt).

Bereits 1926 wiesen Aschheim und Zondek nach, daß durch Dauerzuführung von Follikelhormon bei der weißen Maus Daueroestrus zu erzielen ist.

Eine Verzögerung des Brunstablaufes, ja sogar ein vollständiges Sistieren des oestrischen Zyklus' oder nur eine Restriktion bis zum Prooestrus konnte Biedl 1927 in einigen Fällen seiner Injektionsversuche mit Extrakten aus Corpora lutea an Ratten feststellen. Er führte dieses Resultat auf die Existenz eines brunsthemmenden Hormons im Corpus luteum zurück.

Einen Beitrag zur Frage der Unterdrückung der oestrischen Veränderungen des Scheidenabstrichs bei Ratten lieferte Gley 1928. Er injizierte das von toxischen Substanzen befreite Corpus-luteum-Hormon subcutan Ratten längere Zeit und stellte eine ähnliche Zyklusaufhebung wie in der Schwangerschaft fest. Die histologische Untersuchung des Genitaltraktus ergab im Eierstock nur kleine und mittlere Follikel mit stark veränderten Eizellen und luteinisierten Thekazellen, sowie zahlreiche gelbe Körper, d. h. eine verlangsamte Follikelreifung und verminderte Follikulinbildung. Uterus und Vagina ähnelten denen von kastrierten Tieren. Später stellte Gley mit besonders hergestelltem Corpus-luteum-Extrakt „Luteocrinin" — vom Schwein stammend — erneute Versuche an weiblichen Ratten an. Die Injektionen wurden in Mengen, die 3—5 gr. frischen Corpus luteum entsprachen, täglich subcutan ausgeführt. Es gelang ihm durch die Injektionen, die Brunst zu vertreiben und bei Abbrechung der Injektionen wieder Oestrus hervorzurufen. Gley sieht in dem Corpus-luteum-Hormon den Hemmer der Follikelbildung und des Follikelhormons, ähnlich wie in der Gravidität. Histologisch fand er im Ovar gehemmte Follikelbildung und vermehrte Luteinisierung. Makroskopisch zeigte sich ein verkleinerter Uterus und mikroskopisch Schleimhautatrophie ähnlich wie bei Kastraten.

In den ersten Veröffentlichungen Wislanski's aus dem Jahre 1928 — über die Hormonwirkung — berichtet er über Implantationsversuche an männlichen Hunden, denen er Ovarien trächtiger Kaninchen 2 mal in Abständen von 14 Tagen in die Bauchwand einpflanzte. 10—20 Tage nach der letzten Implantation wurde das Hundeserum weiblichen Kaninchen nach der Deckung injiziert (0,5 ccm pro 1 kg Körpergewicht). Es unterblieb weitere Schwangerschaft. Wurde dagegen die Injektion vor der Deckung ausgeführt, so resultierte in 100 % der Fälle eine kurze temporäre Sterilität unter 3 Wochen. Wislanski folgert, daß die sterilisierenden Stoffe im Serum des Hundes durch die Eierstocksimplantierung gebildet werden, d. h. daß die Eierstöcke fähig sind, die Bildung von Antikörpern gegen die eigene Schwangerschaft im Hundeserum hervorzurufen. Die Eierstöcke sind

neben der Placenta als Verteidigungsorgane des mütterlichen Organismus gegen die Gifte, die in der Schwangerschaft durch diese gebildet werden, anzusehen. Der Organismus hat die Fähigkeit der Bildung von Antikörpern in den Ovarien gegen die eigene Schwangerschaft. Nur Implantationen von Ovarien trächtiger Tiere hatten die Fähigkeit der Bildung spezifischer Antikörper.

1928 bestätigte auch Imparato die hormonale Sterilisierung durch den gelben Körper. Er injizierte subcutan 4 ausgewachsenen Meerschweinchen, pro die 1 ccm eines Alkohol-Aetherextraktes des Corpus luteum, 14 Tage hindurch. Das Resultat war: 2 sofort trächtige Tiere, 1 Tier nach 14 Tagen trächtig und 1 Tier wurde zur histologischen Untersuchung getötet. Am Ovar fanden sich keine reifen Follikel. 4 anderen Meerschweinchen wurden jedesmal 2 ccm injiziert. Es wurden hier 2 Tiere nach 14 Tagen trächtig. 2 Tiere wurden zur histologischen Untersuchung getötet. Am Ovar: Corpora lutea, schrumpfende Follikel, keine reifen Follikel. 4 weiteren Meerschweinchen wurden jedesmal 3 ccm injiziert: 1 Tier wurde hier nach 1½ Monaten trächtig, 3 Tiere wurden getötet. Am Ovar: keine reifen Follikel, cystische und eilose Follikel. Von 12 Rattenweibchen blieben 11 3 Wochen bis 2½ Monate steril. Von 4 Häsinnen blieben 3 11 Monate, bis zur Tötung, steril. Imparato schließt daraus, daß der praktische Wert der hormonalen Sterilisierung zur Zeit zu gering sei, da sie zu kurz, zu gefährlich sei und zu anatomisch nachweisbaren Schädigungen im Ovar führe.

Erwähnt seien auch die im Jahre 1928 ausgeführten Versuche von Tuisk, der normalen sowie kastrierten, weiblichen, weißen Mäusen Ovarialextrakte subcutan injizierte und in beiden Fällen einen verlängerten Oestrus (bei kastrierten bis zu 7 Tagen, bei normalen bis zu 13 Tagen) erzielte. Die Frage der Befruchtungsfähigkeit wurde nicht geprüft.

Bestätigt wurden ferner die Haberlandt'schen Sterilisierungsversuche durch Sakkaroff und Pavlenkow, 1928, die Ratten und Meerschweinchen Corpus-luteum-Extrakte aus Ovarien trächtiger Tiere injizierten und feststellten, daß nach Beendigung der Hormonisierung eine kurzdauernde Sterilität — bei 2 von 12 Tieren sogar eine Sterilität von 3 Wochen bezw. 2½ Monaten — eintrat. In einem Falle trug eine Ratte trotz Hormonisierung aus. In den Ovarien fanden die genannten Forscher degenerative Veränderungen an den Follikeln.

Cotte und Pallot implantierten 1928 normalen sowie kastrierten, jungen, weiblichen Ratten subcutan Corpora lutea, die frühestens vom 15. Tag nach Beginn der letzten Menstruation stammten und von Menschen bei Operationen gewonnen waren. Während die kastrierten Ratten keine Reaktion zeigten, kam es bei den nicht kastrierten Ratten zu verzögertem, verlängertem, abgeschwächtem Oestrus. Eine gleiche Hemmung erfolgte auch nach anfänglich beschleunigtem Zyklus bei einer zweiten Versuchsreihe mit Corpora lutea vom 11.—13. Tag ebenfalls bei nicht kastrierten Tieren.

1928 bestätigten ferner Hisaw, Meyer, Weichert, daß durch subcutane Injektionen von alkoholischem Corpus-luteum-Extrakt vom Schwein bei weißen Ratten Eireifung und Oestrus zu unterdrücken seien.

Uhlmann führte 1928 seine Versuche mit „Sistomensin"-Ciba aus. Er injizierte weiblichen Kaninchen vor der Paarung laufend bis zum Ende der Gravidität verschieden starke Konzentrationen von „Sistomensin" und bemerkte eine ausgesprochen weibliche Nachkommenschaft.

Im Jahre 1929 folgten den Versuchen Uhlmann's die von Gostimorivic. Er berichtete über Injektionen von verschieden stark konzentrierten Lösungen von Menformon-Follikulin-(Degewop) bei weißen Mäusen. Er erzielte durch die Injektionen, die er vom Metoestrus ab weiter bis zum Oestrus fortführte, eine Verlängerung des Oestrus und

Metoestrus und eine Bevorzugung der männlichen Nachkommenschaft um 30 %.

Im Jahre 1929 wies Parkes an weißen Mäusen nach, daß die Ovulationshemmung durch Corpus-luteum-Extrakt nur durch künstliche Zufuhr von größeren Mengen des fördernden weiblichen Sexualhormons ausgeschlossen werden kann.

Eine Brunsthemmung erzielten Macht, Stickel und Seckinger 1929 bei Meerschweinchen. Sie injizierten subcutan Corpus-luteum-Extrakte, die aus käuflichem Corpus-luteum-Trockenpulver hergestellt waren, ferner Follikel-Extrakt, Extrakte der Restsubstanz des Eierstockes, Extrakte des ganzen Ovars, ferner Placenta-Extrakte und andere Substanzen (Ochsenfleisch, Schilddrüse, Nebennierenrinde, Hypophysenvorderlappen und Kryptorchis). Auf Placenta-Extrakte und die letztgenannten anderen Substanzen soll später eingegangen werden. Es ergab die Corpus-luteum-Extrakt-Injizierung eine Verkürzung der Brunst auf die Hälfte und eine Verlängerung des Dioestrus auf das 2—3fache. Extrakte des ganzen Ovars wirkten ähnlich, jedoch in manchen Fällen, je nach dem Gehalt an Follikelsubstanz, dioestrusverkürzend. Reiner Follikelextrakt hatte umgekehrte Wirkung wie der Extrakt aus Corpus luteum, d. h. eine Verkürzung des Dioestrus und Erregung des Oestrus. Gar keine Wirkung dagegen bedingten die Extrakte der Ovarial-Rest-Substanz. Mikroskopisch fanden die Forscher eine Abnahme der Anzahl reifender Follikel und eine Bildung atretischer Follikel.

1929 wiesen Haterius und Pfiffner nach, daß durch subcutan injizierte Corpus-luteum-Extrakte vom Schwein bei Ratten eine Verlängerung des Dioestrus zu erzielen war.

Zugleich mit diesen Forschern nahmen noch andere die Haberlandt'schen Versuche auf. So Frizzi 1929. Er erreichte durch Implantation von Kaninchen-Ovarien, deren Reichtum an interstitiellem Gewebe besonders groß ist, eine vorübergehende Sterilität, konnte aber nicht angeben, welcher Faktor die Sterilität bedingte. Er schlug deshalb vor, fraktioniert gewonnene Extrakte einzeln in Rücksicht auf die Sterilisierungsfähigkeit zu vergleichen.

Zu genaueren Ergebnissen kam Candela, 1930, der Meerschweinchen Follikelhormon, Corpus-luteum-Extrakt und Mammae-Extrakt in die Bauchhöhle injizierte. Durch den Follikel-Extrakt wurde ein verlängerter und verstärkter Oestrus, beschleunigte Follikelreifung und -berstung, ausgesprochene Entwicklung der Geschlechtsorgane sowie Hypertrophie der Mammae, Thyreoidea, Hypophyse, dagegen Atrophie der Nebennieren, insgesamt also eine Erhöhung der Fertilität erreicht. Im Gegensatz hierzu kam es durch Corpus-luteum-Extrakte zur Verzögerung des Oestrus und Verlängerung des Prooestrus, zur Hinderung der Follikelreifung und -berstung, ferner zur verlangsamten Entwicklung des Genitalschlauches, Hypertrophie der Mammae, Nebennieren, Thyreoidea, dagegen zur Atrophie der Hypophyse, insgesamt also zur zeitweiligen Sterilität.

Mahnert stellte schon 1928 fest, daß „der vom Hypophysenvorderlappen ausgehende Wachstumsimpuls auf den follikulären Apparat des Ovariums durch das Ovarialhormon zur Zeit seiner größten Produktion (Corpus luteum) gehemmt oder niedergehalten werden kann", d. h., daß zwischen dem Hypophysenvorderlappenhormon und dem Ovarialhormon bezüglich ihrer Beeinflussung des Follikelwachstums ein Antagonismus besteht. In neuerer Zeit (1930) hat Mahnert nachgewiesen, daß von den Keimdrüsenhormonen nur das Corpus-luteum-Hormon die Fähigkeit habe, Reifung und Berstung der Follikel zu hemmen und ferner, daß beim Kaninchen nach dem Deckakt der Follikelsprung unterbleibt, wenn diese vor dem Deckakt mit Corpus-luteum-Hormon vorbehandelt werden. Mahnert beweist damit ebenfalls die Möglichkeit einer hormonalen Sterilisierung im Sinne Haberlandt's.

In ähnlicher Weise wie Haberlandt ging Reiprich vor, der durch Ueberpflanzung von Ovarien trächtiger Kaninchen auf geschlechtsreife

weibliche Tiere gleicher Gattung einen „experimentellen Hyperfeminismus“ erzeugte und durch diese künstliche Hyperovarie eine Sterilität bis zu Monaten erzielte. Er transplantierte insgesamt 30 Kaninchen-Ovarien auf 22 Kaninchen (je 1—3 Ovarien). Bei der ersten Versuchsserie von 12 Kaninchen konnte durch die Ovarialtransplantation während der ersten Hälfte der Schwangerschaft eine Beeinflussung derselben nicht erzielt werden. Die Schwangerschaften kamen nicht zur Unterbrechung. Bei den übrigen 10 Tieren wurden die Ovarien vor der Befruchtung überpflanzt. Hier zeigte sich bei 5 Fällen eine dauernde Sterilität, während 4 weitere Fälle erst später nach 1—2maliger Befruchtung mehrere Wochen bis Monate temporär steril blieben. Ein ähnliches Ergebnis trat bei weiteren 7 Fällen der ersten Serie, bei denen die Ueberpflanzung in der ersten Schwangerschaftshälfte vorgenommen war, nach 1—2 erfolgreichen Belegungen ein. Auch diese letzteren Fälle zeigten eine temporäre Sterilität von Wochen bis Monaten. Die histologische Untersuchung der Ovarien nach der Transplantation ergab sowohl Primordial-Follikel, als auch sprungreife Follikel in etwas geringerer Zahl und Corpora lutea als Beweis dafür, daß nicht die Follikel- und Ovulationshemmung nach Haberlandt, ebensowenig wie die Hypoplasie des Uterus nach Bondi und Neurath Ursache der Sterilität waren, sondern die Eischädigung selbst (vergl. auch später Fellner). Bezüglich der Nachkommenschaft stellte Reiprich eine Steigerung der Männchenziffer um 50 bezw. 100 % fest. Außerdem sah er eine Unterentwicklung der Hoden der männlichen Nachkommenschaft zur Zeit der Geburt. Er führte dieselbe auf die antagonistische Nachwirkung des mütterlichen Sexualhormons zurück.

In neuester Zeit (1931) führte Horneffer zusammen mit Meyerhoff Sterilisierungsversuche im Sinne Haberlandt's an der weißen Maus aus. Es wurden weiblichen, konzeptionsfähigen und auf Oestrus kontrollierten weißen Mäusen Ovarien trächtiger Mäuse einmal in die Muskulatur des Oberschenkels implantiert. 8 Tage post implantationem wurden die Tiere von fertilen Männchen belegt. Von 8 Versuchstieren wurden 2 sofort gravide, eins nach 34 und eins nach 43 Tagen. 2 Tiere schieden wegen Dauersterilität aus. Da aber die später vorgenommenen Serienschnitte der Implantationsstellen keine funktionstüchtigen Einheilungen ergaben, schritten die Forscher zur Implantation in die Niere (siehe auch Lipschütz). Jedoch auch bei dieser an und für sich mehr versprechenden Methode konnte von einer funktionsfähigen Einheilung keine Rede sein. Zur Wirkung kam nur die resorbierte, im Transplantat vorhandene Hormonmenge. Um einen längeren Effekt zu erzielen, transplantierten die Forscher alsdann weiteren 16 Mäusen alle 8 Tage je ein Ovar einer trächtigen Maus in die Muskulatur beider Oberschenkel. Von den 16 Tieren wurden 9 Tiere während der Implantation gravide. 5 Tiere blieben dauernd steril, schieden also aus, und 2 Tiere starben. Die Forscher kamen hiernach zu dem Schluß, daß auch dieser Versuch der hormonalen Sterilisierung als gescheitert angesehen werden müßte, bestritten jedoch nicht die Möglichkeit einer hormonalen Sterilisierung.

Zu gleichem Ergebnis, aber auf indirektem Wege über das Hypophysenvorderlappenhormon, gelangte Zondek 1929. Er vermochte bei Kaninchen durch Prolaninjektionen eine so starke Luteinisierung hervorzurufen, daß der Erfolg einer Corpus-luteum-Extrakt-Injektion voll und ganz nachgeahmt erschien. Es gelang Zondek bei alten degenerierten Kaninchen durch Injektionen von Prolan „des Motors der Sexualfunktion“, die Ovulation erneut auszulösen, d. h. die erloschene Vita sexualis von neuem anzufachen, während er bei jüngeren, geschlechtsreifen, weiblichen Kaninchen eine solch starke Luteinisierung (Hypophysenvorderlappen-Reaktion III) der ganzen Ovarien erzielte, daß sowohl Eireifung, als auch Ovulation vollkommen gehemmt wurden, d. h. eine Sterilisierung im Sinne Haberlandt's die Folge war.

2. durch Placentasubstanzen.

Im Folgenden sollen die Versuche der Autoren angeschlossen werden, die sich mit der Zuführung von Placenta-Extrakten zum Zwecke der Sterilisierung befaßt haben. Auch hier steht Haberlandt wiederum an erster Stelle. Er verfütterte 5 weiblichen Mäusen täglich 0,3—0,5 gr Placentar-Opton der Firma Merck-Darmstadt als Trockensubstanz in Milch in einem Zeitraum von 1—2 Monaten und ließ die Tiere im Anschluß daran belegen. Es blieben 2 Versuchstiere dauernd steril, ein Tier konzipierte sofort, während 2 andere Tiere 2½ Monate bezw. 4 Wochen steril blieben und später, beim nächsten auf die Sterilität folgenden Wurf, eine geringe Nachkommenzahl (je 3) hatten. Auf Grund dieser Versuchsergebnisse betrachtet Haberlandt die hormonale Sterilisierung auch durch Verfütterung der früher subcutan gespritzten Placentapräparate als gelungen und entkräftet damit den Einwand Köhler's und Greil's, die Sterilisierung sei eine Folge parenteraler Darreichung von proteïnogenen Substanzen und darum ein unspezifischer Effekt.

1925 versuchte Kovacs eine temporäre Sterilisierung mittels Placentabreies auf biologischem Wege zu erreichen. Er ging von der Auffassung aus, daß mit dem Einbruch der Chorionzotten in die mütterliche Blutbahn eine Syncytiolysinbildung als Abwehrreaktion des mütterlichen Organismus einsetze, die je nach ihrer Stärke evtl. zum Abort führte. Diese Abwehrreaktion künstlich so zu erhöhen, daß eine Eientwicklung von vornherein unmöglich sei, war das Streben Kovacs'. Er spritzte weißen, weiblichen Ratten im Alter von 4 Monaten bis zu 1 Jahr im ganzen ungefähr 10 ccm frischen Ratten-Placentabreies (in Abständen von 2—5 Tagen je 1—1½ ccm) subcutan ein und erreichte in einer ersten Versuchsserie ein Absinken der Fertilität von 99 % auf 43 % und in einer zweiten Serie, bei der die Tiere erst 9 Tage post injektionem belegt wurden, eine Sterilität bei 14 Tieren von 15.

1927 gelangte Fellner zu einer Sterilisierung weiblicher Meerschweinchen und Mäuse durch Zufuhr von „Feminin", dem so bezeichneten fördernden, weiblichen Sexualhormon, einem Placentahormon, von Glimm und Wadehn dargestellt. Er erklärte aber diese Sterilisierung nicht wie Haberlandt mit der Beard'schen Theorie, sondern damit, daß das „Feminin" das Ei direkt, ohne Hemmung der Follikelreifung, -berstung und Corpus-luteum-Bildung, schädige. Ferner sah Fellner eine Verminderung der Zahl der Nachkommenschaft und eine Bevorzugung weiblicher Früchte.

Ebenso wie Wislanski 1928/29 männlichen Hunden Ovarien trächtiger Kaninchen in die Bauchdecken implantierte (siehe frühere Ausführungen) versuchte er durch Implantationen von Placenta trächtiger, kurz vor der Geburt stehender Kaninchen auf männliche Hunde (2mal im Abstand von 14 Tagen, in späteren Versuchen 3—4mal in Wochenabständen) 10—20 Tage nach der Implantation ein Hundeserum zu erhalten, das — weiblichen Kaninchen 5—15 Tage injiziert — Sterilität bedingte. Während reines Hundeserum und Menschenserum ohne Erfolg blieben, erzielte er mit Serum vorbehandelter Tiere eine temporäre Sterilität in 100 % der Fälle mit einer Dauer von 2 Wochen. Bei dem in der 1. Woche trächtigen Kaninchen bedingten die Injektionen Fehlgeburt oder tote Junge.

Auf die Versuche von Macht, Stickels und Seckinger aus dem Jahre 1929 mit Corpus-luteum-Extrakt wurde schon eingegangen. Neben diesen Versuchen führten die genannten Forscher zu gleicher Zeit bei Meerschweinchen Versuche mit subcutanen Placentabreiinjektionen aus. Die Placentaextrakte verursachten eine deutliche Oestrushemmung.

In jüngster Zeit veröffentlichte Lotze seine Arbeit über temporäre Sterilisierung mittels Injektionen von Placentaextrakten und mittels Injektionen von Schwangerenserum. Er führte seine Versuche mit Placenta-

extrakten an weiblichen Kaninchen und Meerschweinchen aus. Der Extrakt wurde durch Verreibung frischer Placenta von Kaninchen bezw. Meerschweinchen in einem Mörser, nachfolgender Kochsalz- bezw. Alkoholverdünnung im Verhältnis 1 : 3 und Extraktion unter aseptischen Kautelen gewonnen. Die Extrakte wurden — pro die 1 ccm — insgesamt mindestens 7 ccm subcutan bezw. intravenös — injiziert. Der Rammler wurde sofort oder einige Tage nach der letzten Injektion für zirka 14 Tage und mehr zum Versuchstier gegeben und mit anderen fertilen männlichen Tieren öfters ausgewechselt. Durch die intravenösen Injektionen war bei Kaninchen und Meerschweinchen eine Sterilität nicht zu erreichen. Durch die subcutanen Injektionen war bei Kaninchen eine Sterilität bei 84 % und bei Meerschweinchen eine solche in 90 % der Fälle zu erzielen. Sie dauerte längstens 10 Wochen bei Kaninchen und 14 Wochen bei Meerschweinchen. Gleichzeitig zeigten die Kaninchen eine Frigidität, deren längste Dauer 16 Wochen betrug. Der Zyklus zeigte das Bild des Oestrus. Die Sektion zeigte Brustdrüsenentwicklung, Hypertrophie der Uterushörner und Injektion der regionären Uterusgefäße. In einem Falle zeigte das Tier Uterusatrophie und Fettanlagerung am übrigen Körper. Die allgemeinen Reaktionen auf die Injektionen bestanden in verminderter Freßlust, Gewichtsabnahme und geringer Temperatursteigerung.

Placentaextrakte vom Schwangerschaftsende waren am wirksamsten.

3. durch Schwangerenserum.

Am Schlusse dieser Gruppe sollen die Sterilisierungsversuche mit Schwangerenserum Erwähnung finden. Hier stellte Lotze die umfangreichsten Versuche an. Die Schwangerenseren gewann Lotze aus Herzblut, das er auf der Höhe der Gravidität Kaninchen- bezw. Meerschweinchenweibchen entnahm. Dieses Serum wurde Kaninchen subcutan und intravenös sowie Meerschweinchen nur subcutan injiziert. Die intravenösen Kaninchenversuche hatten keinen Erfolg. Die subcutanen Kaninchenversuche führten zu einer temporären Sterilität, deren Dauer von der Dauer der Resorption der subcutanen Injektionsdepots und der Injektionsmenge abhängig war. Die sichere Sterilisierungsdosis betrug nach Lotze $^1/_{50}$ des Gramm-Körpergewichts in ccm subcutan. Die längste Dauer der Sterilität betrug bei Kaninchen 12 Wochen. Die subcutanen Meerschweinchenversuche hatten eindeutigere Ergebnisse. Hier betrug die Sterilität bis zu 16 Wochen. Die intravenösen Kaninchenversuche hatten ein positives Ergebnis von 55,6 %. Die intravenösen Meerschweinchenversuche hatten ein positives Ergebnis von 85 %. Eine Frigidität wie bei Placentaextrakt-Versuchen resultierte nicht. Ebenso waren keine Allgemeinreaktionen zu verzeichnen. Der Zyklus bot nach der Injektion das Bild des Oestrus. Pathologisch-anatomisch fand er sowohl bei Kaninchen wie bei Meerschweinchen eine Brustdrüsenentwicklung und Uterusentwicklung mit Gefäßinjektionen.

Schließlich benutzte Lotze zur Injektion Placentaextrakte + Schwangerenserum. Die Frigidität der Kaninchen war bedeutend kürzer — längstens 10 Wochen — im Gegensatz zu Injektionen mit Placentaextrakt allein, und die Menge der sicher zur Sterilität führenden Extraktmenge sank auf $^1/_{100}$ des Gramm-Körpergewichts im ccm herab. Die Dauer der Sterilität betrug 16 Wochen bei Meerschweinchen und 12 Wochen bei Kaninchen. Der Zyklus zeigte das Bild des Oestrus. Allgemeinreaktionen waren vorhanden.

Auf weitere kombinierte Injektionsversuche wird später eingegangen werden.

Vor Lotze hatte sich schon Wislanski 1928 mit der Frage des Einflusses von Schwangerenserum auf die Konzeption befaßt. Eine Sterilität erreichte Wislanski jedoch nicht.

B. Antihormonale Sterilisierung.

Während die Versuche der Sterilisierung auf hyper-hormonalem Wege von zahlreichen Forschern aufgegriffen worden sind, haben sich nur wenige Autoren mit der Sterilisierung durch spermatotoxische Stoffe (Sperma- und Spermatozoen-Injektionen) sowie der Sterilisierung des weiblichen Tieres durch das männliche Sexualhormon (Hodentransplantationen bezw. -injektionen) befaßt.

1. durch Spermaintoxikation.

Die Versuche der Forscher, die durch Sperma- bezw. durch Spermatozoen-Injektionen eine Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers zu erreichen suchten, gehen zurück auf die grundlegenden Arbeiten Dunbar's, der als einer der ersten das gegenseitige, artfremde Verhalten der Geschlechtszellen untereinander und gegen andere Körperzellen serobiologisch nachwies, auf Landsteiner, der 1899 durch intraperitoneale Stierspermainjektionen beim Meerschweinchen Antikörper gegen die betreffenden Spermatozoen erzeugen konnte, und auf Metschnikoff, der mit spezifischem, spermatoxinhaltigem Meerschweinchenserum Kaninchensperma schnell zu immobilisieren und bei langsamerer Reaktion zu Aneinanderlagerung mit den Köpfen (Rosettenform) zu bringen vermochte. Metschnikoff konnte keine spezifischen Zytolysine erzeugen. Aehnliche Versuche stammen von Moxter (1900), der Kaninchen Hammelspermatozoen intraperitoneal und subcutan injizierte, dadurch spezifische Spermatoxine erzeugte und bei wiederholten intraperitonealen Injektionen eine schnellere Lähmung der Spermatozoen wahrnahm als beim Normaltier. Zytolysine beobachtete er nicht. Im Serum war kein Unterschied zwischen Immuntier und Normaltier zu bemerken (im Gegensatz zu Metschnikoff).

Im gleichen Jahre (1900) wies Metalnikow spezifische Spermatoxine, aber keine Zytolysine im Blutserum nach. 1901 wies Farnum zuerst Antisamenpraecipitine spezifischer Art beim Kaninchen nach, ebenso später (1922) Hektoen Antisamenpraecipitine gegen Menschensamen.

Taylor (1908) wies Zytolysine gegen Spermatozoen im Blutserum der Immuntiere, im Gegensatz zu Metschnikoff, Metalnikow und Moxter nach.

Adler (1909) wies Autospermatoxine beim Meerschweinchen nach. Diese wirkten aber nicht artspezifisch, sondern heterospermatoxisch (auch gegen Kaninchen-Spermatozoen).

Weiter wies Fitzgerald (1910) Spermatoxine mittels Komplementbindungsreaktion nach und stellte einen großen Unterschied zwischen Normal- und Immunserum fest.

1925 prüften Bodnar und Kamniker bei über 100 Frauen (Virgines, Schwangeren und nichtschwangeren geschlechtsreifen und in der Menopause befindlichen Frauen) das Verhalten des betr. Blutserums zu ein und derselben — nicht vom Ehemann stammenden — Spermaflüssigkeit (je 1 ccm Serum + 0,2 ccm Sperma) und fanden, daß die durchschnittliche Lebensdauer 8—10 Stunden betrug, die Zeit des Absterbens desselben jedoch zwischen 2—13 Stunden schwankte. Auch bezüglich der Bewegungsstärke ergaben sich große Unterschiede. Zwischen der Bewegungshemmung der Spermatozoen einerseits und der Kohabitations- und sonstigen Anamnese andererseits war ein Zusammenhang nicht festzustellen. Nur die Seren dreier Virgines ließen die Spermatozoen im Gegensatz zu den übrigen Seren länger überleben. Die Autoren kamen zu dem Schluß:

„Wenn also auch die große individuelle Schwankung in der Bewegungshemmung auf Anwesenheit von Immunstoffen im Blut mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit schließen läßt, so haben wir vorläufig nicht

die Möglichkeit, bei Sterilität die Diagnose „Spermaimmunität“ im Einzelfall auf serologischem Wege zu stellen.“

Einer der ersten, der einen Schritt weiter ging und den Zweck der Sterilisierung verfolgte, war Tuschnow (1910). Er erzeugte durch aktive Spermaimmunisierung beim Kaninchen im Blutserum Spermatoxine und bemerkte weiterhin eine temporäre Sterilität durch diese Spermatoxine. Diese Versuche wurden erst 10 Jahre später von Dittler wieder aufgenommen.

1920—1922 erzielte Dittler durch mehrmalige intravenöse arteigene Spermainjektionen beim Kaninchen eine temporäre Sterilität bis zu 4 Monaten. Er injizierte frisches Ejakulat ohne irgendwelche Hodensubstanz weiblichen, geschlechtsreifen Kaninchen in 1- bis 8tägigen Zwischenräumen innerhalb 6—28 Tagen in einer Gesamtmenge von 2,0—5,0 ccm in die Ohrvene.

Gleichzeitig wurde durch eine serologische Kontrolle (beschleunigte Agglutination und Bewegungseinstellung der Spermatozoen im hängenden Tropfen) nach einer bestimmten Vorbehandlungsdauer eine deutliche Spermatoxinwirkung im Blute nachgewiesen. War diese vorhanden, so kam eine Befruchtung durch das als Antigen benutzte Sperma nicht zustande. Bei Erforschung der geringsten Spermamenge und Vorbehandlungsdauer kam Dittler zu dem weiteren Ergebnis, daß eine einmalige größere Injektion „trotz richtiger Einhaltung der sonst sicher wirksamen Vorbehandlungsdauer“ eine Sterilität nicht zu erreichen war. Anders jedoch bei wiederholten Einspritzungen. Hier sah er schon bei 2 Injektionen, die um 4 Tage auseinander lagen und durch die 2,5 ccm Sperma intravenös injiziert worden waren, eine Sterilität vom 11. Tage an, die 4 Wochen anhielt. Weiterhin injizierte Dittler auf die gleiche Weise Kaninchen artfremdes, menschliches Sperma. Hiermit war eine Sterilität nicht zu erreichen (im Gegensatz zu Tuschnow 1910). Die Versuche mit Menschensperma schließen eine auf Grund allgemeiner Schädigung bedingte Sterilität vollkommen aus. Auszuschließen bleibt nur noch die inkretorische Beeinflussung der weiblichen Generationsvorgänge. Bei den Versuchen von Savini und Savini-Costano sowie Venema, auf die später eingegangen werden soll, ist nach Dittler eine Hormonwirkung nicht mit Sicherheit auszuschließen, da die genannten Forscher Extrakte ganzer Hoden anstatt reiner Spermatozoen-Aufschwemmungen injizierten. Die wiederholte Laparotomierung der Dittler'schen Versuchstiere während der Vorbehandlungszeit und die makroskopische Verfolgung der Ovulationsprozesse im Ovarium ergaben eine ungehemmte Ovulation und Corpora lutea spurea trotz gleichzeitiger Sterilität. Dittler kommt hiernach zu dem Schluß, daß die erzielte temporäre „Spermasterilität“ auf Grund des positiven serologischen Befundes sowie mit Rücksicht auf den ungestörten Eireifungs- und Berstungsprozeß als spezifische Immunitätsreaktion zu erklären ist, läßt aber die Frage offen, ob neben dieser Immunitätsreaktion nicht auch eine hormonartige Wirkung in geringerem Grade durch das Sperma auf die Generationsvorgänge ausgelöst wird.

Auf die Dittler'schen Versuche folgten im Jahre 1923 die Versuche Mc Cartney's. Er injizierte subcutan mit 4tägigen Intervallen Albinoratten eine Suspension von Rattenspermatozoen (à 0,5—1,5 ccm — in ½ ccm bis 40 000 Spermatozoen — zusammen bis 3,0 ccm der Antigenlösung). Die Paarung fand 21 Tage nach der letzten Injektion statt. Er erzielte durch die Rattenspermatozoen-Injektionen eine Sterilität von 2—22 Wochen. Als Ursache erkannte Mc Cartney die Anwesenheit von Spermatoxinen im Vaginal- und Uterussekret, die die Spermatozoen unbeweglich machten und agglutinierten. Die Ovulation war ungestört. Ferner wies Mc Cartney nach, daß die Legetätigkeit bei Hühnern durch subcutane Spermainjektionen nicht zu beeinflussen war, daß aber die Brutfähigkeit der Eier zwischen dem 12. und 67. Tage post Immunisierung verloren ging.

1924 wurden von Calderini und Segre Meerschweinchen mit Sperma, das einer Samenblase eines männlichen Meerschweinchens entstammte (0,75 ccm Sperma + 5,25 ccm physiologische Kochsalzlösung — in 3 Portionen jeden zweiten Tag injiziert) vorbehandelt. 2 Tage nach Abschluß der Injektionsbehandlung wurde das operierte Männchen für 11 Tage zum Weibchen zugelassen. Es resultierte in 66 % der Fälle eine temporäre Sterilität von längstens 2 Monaten, und zwar, wie die Forscher erklärten, auf Grund einer antispermatischen Immunitätsreaktion. Ob diese Reaktion spezifisch nur gegen das betreffende Männchen gerichtet war, konnten die genannten Autoren nicht angeben. Durch Blutinjektionen ließ sich die antispermatische Wirkung nicht auf andere Weibchen übertragen.

Im Jahre 1926 prüfte die gleiche Frage an weißen Ratten Fogelson. Er benutzte als Antigen arteigenes Rattensperma, Menschen- und Meerschweinchensperma. Die Injektionen fanden mit 4tägigen Pausen, à 100—300 000 Spermatozoen pro injectione, statt. Die erreichte Sterilität hatte bei Injektionen von arteigenen Spermatozoen eine Dauer von 6—22 Wochen mit dem Gipfelpunkt in der 12. Woche, bei Injektionen von Menschen und Meerschweinchenspermatozoen eine Dauer von je 3—26 Wochen. Die Ovulation war unbeeinflußt. Im Serum der Tiere fanden sich Praecypitine, aber keine Lysine (im Gegensatz zu Tayler) und keine Differenzen in der Agglutination zwischen Normal- und Immunserum. Der Sterilisierungserfolg ist nicht als Folge spezifischer Antigen-Injektionen zu betrachten, da auch artfremde Spermainjektionen zu einer Sterilität führten.

Die gleichen Zweifel, ob es sich um spezifische Immunisierungswirkung oder Folge der Injektionen proteinogener Substanzen handelte, hatte Castoro (1926). Er führte seine Versuche an Hunden, Ratten und Kaninchen mit komplexem Sperma von Meerschweinchen als Antigen aus und erzielte durch wiederholte Injektionen eine proteinogene Kachexie — ähnlich Dittler — und gleichzeitig eine temporäre Sterilität.

Die Auswirkungen wiederholter Spermainjektionen auf den Menschen prüfte ebenfalls 1926 Rosenfeld. Er injizierte 3 Frauen wiederholt Menschensamen, frisch oder eine Stunde bei 60 Grad im Wasserbad behandelt oder mit Akriflavinlösung vermischt. Es gelang dem Forscher nicht, Spermatoxine im Blutserum nachzuweisen. Ardelt schreibt: „Nach seinen (Rosenfeld's) Angaben sollen einzelne Berichte bestehen, nach denen durch Spermainjektionen beim Weibe eine temporäre Sterilität von etwa 20 Monaten resultiert."

Um die Versuche von Dittler nachzuprüfen, begann im Jahre 1927 Uchigaki seine Versuche. Er injizierte Antigen-Filtrate, die er dadurch erlangt hatte, daß er Nebenhoden von Albinoratten in physiologische Kochsalzlösung hinein zerschnitt und dann filtrierte, in die Bauchhöhle weiblicher Albinoratten und erzeugte eine Spermatoxicität im Serum der Tiere, die je nach Injektion und Intervall variierte. Die Lebensdauer der Spermatozoen in der Uterushöhle der immunisierten Tiere war bedeutend herabgesetzt. An den Ovarien fand Uchigaki Atresie von zahlreichen Graaf'schen Follikeln nach Beendigung der Injektionen und am Uterus fettige Degeneration der Epithelien der Uterusschleimhaut. Dieser Zustand hielt 4—6 Wochen an, um sich danach wieder zurückzubilden. Als Hauptsache konstatierte aber Uchigaki bei 9 von 12 Immuntieren eine temporäre Sterilität von 64—112 Tagen nach der Deckung. Ebenso fand er bei 6 von 7 Albinoratten, die mit Rindsspermaemulsion behandelt waren, eine temporäre Sterilität von 27—62 Tagen. Uchigaki erklärt die Sterilität in der ersten Zeit durch die direkte Giftwirkung des Spermatoxins und die Sterilität in späterer Zeit durch die auf Grund dieser Giftwirkung bedingten ovariellen Veränderungen.

Nach 3 Jahre langer Arbeit veröffentlichten Kostromin und Kartashew (1927) ihre Versuchsergebnisse mit artfremden, teils lebenden, teils abgetöteten Spermatozoen-Injektionen bei weiblichen Kaninchen und

Meerschweinchen. Auch sie erzielten eine temporäre Sterilität, die bei den mit lebenden Spermatozoen behandelten Tieren bedeutend besser war als bei den Tieren der anderen Gruppe. In gleicher Weise ging 1928 Jarcho vor. Er behandelte weibliche Kaninchen mit arteigenen und artfremden Spermatozoen (von Kaninchen, Meerschweinchen und Schafen). In einer ersten Serie injizierte er weiblichen Tieren Aufschwemmungen, die pro ccm 30 Millionen lebende Spermatozoen enthielten, und zwar alle 2 Tage 1 ccm, dann 2 ccm, dann 4 und schließlich 6 ccm. Die Paarung fand 2—3 Wochen nach der letzten Injektion statt. Von 11 Tieren dieser Serie waren 5 bis zu 6½ Monaten, ein Tier nur 57 Tage steril, 4 Tiere starben vorzeitig, und ein Tier war zur Zeit der Injektion trächtig und warf zur richtigen Zeit. In einer zweiten Serie wurden abgetötete Spermatozoen in 10facher Verdünnung mit 0,025 % igem Formalinzusatz verwandt. Von 12 Tieren starben 4. Alle übrigen waren 97—188 Tage steril. In einer dritten Serie spritzte der Autor mit Kochsalz, Alkohol und Natriumhydroxyd, behandelte Schafspermatozoenextrakte und erreichte eine Sterilitätsdauer, die bei den mit Kochsalz und Alkohol vorbehandelten Extrakten 1½ bis 2 Monate betrug, bei den mit Natriumhydroxyd vorbehandelten Extrakten dagegen über 4 Monate. Jarcho selbst führte diese Wirkung auf nichtspezifische Proteinkörperwirkung, ähnlich wie Köhler und Greil die Haberlandt'schen Versuche, zurück. Eine Differenz der Spermatoxizität zwischen Immun- und Normalserum konnte Jarcho nicht feststellen. Das vaginale Sekret enthielt keine Spermatoxine, die Ovarien waren ohne Befund, die Ovulation war ungehemmt. Eine Erklärung für die Sterilität war nicht zu geben.

1928 berichtete Hodann über Versuche von Naiditsch aus den Jahren 1924—1926, der durch parenterale Injektionen von artfremdem, lebendem und totem Sperma bei weiblichen Kaninchen eine Sterilität von 3 bis 19 Monaten hervorrief. Die Ovulation war ungehemmt. Ferner ging Naiditsch zu Versuchen am Menschen über. Er beabsichtigte, den normalen Gehalt des Frauenblutes an Spermalysinen und -toxinen, die nicht artspezifisch wirken, wie Untersuchung von Fogelson u. a. ergeben haben, so zu erhöhen, daß eine Sterilität resultierte. Er injizierte 30 Frauen subcutan pro Kilo Körpergewicht je 1 Milliarde Spermatozoen von „Rindtieren", 2 mal wöchentlich, im ganzen 8—10 mal in steigenden Dosen in der Form einer Kochsalzemulsion und erreichte auf diese Weise eine Sterilität in 92 % seiner Fälle mit einer Dauer von 2½ Monaten bis über 1 Jahr. Die Versager führte Naiditsch auf falsche Dosierungen zurück. Die Injektionen waren von vorübergehenden geringen Allgemeinerscheinungen begleitet (Fieber, Schüttelfrost, Uebelkeit, Herpes labialis).

1929 lehnte Levin die temporäre Sterilisation der Frau mittels menschlicher Spermaseruminjektionen als praktisch undurchführbar ab [Proteste von seiten des Mannes, unsichere Keimfreiheit des Spermas (coitus interruptus), Libidoschwächung der Frau post injektionem].

In neuester Zeit (1931) hat sich auch Ardelt selbst mit der Frage der Immunitation weiblicher Kaninchen durch Injektionen artfremder Spermatozoen auf den Organismus und das Blutserum befaßt. Er verwandte reine Bullenspermatozoen enthaltende Lösungen (20 000 000 in einem ccm) und injizierte 14 weiblichen Kaninchen mit 2- bis 6tägigem Intervall in 4maligen Injektionen je 50 Millionen steigend bis 250 Millionen Spermatozoen parenteral. Weiter verwandte Ardelt in 0,25 % Formalin abgetötete Spermatozoen und Spermatozoenextrakte. Sämtliche Injektionen wurden subcutan am Oberschenkel vorgenommen. Die Paarung fand 3 Tage nach der letzten Injektion statt. Es resultierte circa 2 Monate lang eine Verweigerung der Belegung von seiten der Weibchen und danach trotz einwandfreier Copulation eine bis zum Tage der Veröffentlichung der Arbeit dauernde Sterilität von 9 Monaten. An Uterus und Ovar fanden sich keine Besonderheiten. Der Antikörpergehalt des Serums wurde durch

Agglutination in vitro und durch direkte Beobachtung unter dem Heiz-Mikroskop sowie durch Komplementbindungsreaktion nachgewiesen. Zytolysine konnte Ardelt ebenso wenig wie Metschnikoff, Moxter, Metalnikow und Fogelson (im Gegensatz zu Taylor) nachweisen. Ardelt zieht aus seinen eingehenden Serumreaktionen den Schluß, daß „durch die parenterale Spermazufuhr Antikörper gebildet werden, die nicht spezifisch sind für die betreffenden zur Sterilisierung verwandten Spermatozoen, sondern überhaupt für alle Spermaarten. Dadurch erklärt sich auch, daß man beim Tier durch heterologe Spermien Sterilität erreicht. Die Spermatozoen bilden also in serologischer Hinsicht eine Ausnahme, indem sie eine Organ-Spezifität zeigen". Ueber die Lebensfähigkeit der Spermatozoen im Genitale konnte Ardelt keine bestimmten Angaben machen.

2. durch heterosexuelle Keimdrüsenüberpflanzung bzw. Injektion von Hodenpräparaten.

Einige der ersten Forscher, die heterosexuelle Geschlechtshormone zu Sterilisierungszwecken dem weiblichen Tierkörper einverleibten, waren Savini und Savini-Costano (1911). Sie führten ihre Versuche an Kaninchen und Meerschweinchen aus und injizierten diesen Tieren Hoden- und Nebenhodenextrakt subcutan und intraperitoneal. Die erreichte Sterilität dauerte bis zu 3 Monaten. Kein Ergebnis wurde bei Mäusen erzielt. Von den genannten Forschern wird die Wirkung als Immunitätsreaktion gedeutet. (Vergleiche aber Dittler.)

Im Jahre 1916 veröffentlichte Venema seine Versuche mit intraperitonealen Injektionen von Hodensubstanzen bei Kaninchen. Er beabsichtigte hierdurch, im Tierkörper einen spezifischen Reaktionsmechanismus derart anzuregen, daß eine Befruchtung des weiblichen Tieres unmöglich wäre. Die Hoden und Nebenhoden eines kräftigen Kaninchenbockes wurden in einer sterilen Petrischale während 15 Minuten zu einem Brei zerschnitten; nach Zugabe von 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung wurde die Mischung für 3 Stunden in den Eisschrank gebracht. Danach wurde das Material durch 4 Schichten hydrophiler Gaze mittels einer Saugpumpe filtriert. Solches Filtrat wurde dann in Abständen von je 8 Tagen 4 mal einem weiblichen geschlechtsreifen Kaninchen in die Bauchhöhle eingebracht. Es resultierte in diesem ersten Falle eine einmalige, eintägige Kohabitationsverweigerung und eine Sterilität von 1½—2½ Monaten. In einem zweiten Versuch wurde ein weibliches, geschlechtsreifes Kaninchen mit entbluteten Hoden und Nebenhoden, die in gleicher Weise wie in vorigem Falle bearbeitet wurden, intraperitoneal eingespritzt. Das Resultat war hier: 7 abgestorbene Junge und keine Sterilität. Ungefähr 14 Tage post partum wurden demselben Tiere Filtrate aus nicht entbluteten Hoden und Nebenhoden wiederum in Abständen von je 8 Tagen im ganzen 4 mal intraperitoneal eingesprizt, und es ergab sich jetzt wie auch im ersten Falle eine anfängliche Belegungsverweigerung sowie eine Sterilität von 2—3 Monaten.

Mabuchi injizierte 1924 weiblichen, geschlechtsreifen Ratten jeden 2. Tag eine Emulsion von arteigenen und artfremden Hoden, insgesamt bis zu 20 Injektionen, und fand in den Ovarien der auf diese Weise vorbehandelten Tiere — sowohl älterer, als auch jüngerer — Atresie der großen Follikel, Fehlen des Follikelsprungs, Stillstand der Corpus-luteum-Bildung und Unterbrechung der Neubildung von interstitiellen Drüsen. Kontrollversuche mit Leber- und Milzemulsionen verliefen negativ.

1925 berichtete Kovacs von seinen Versuchen an weiblichen, geschlechtsreifen, weißen Ratten. Er injizierte in einer ersten Serie 6 Weibchen subcutan jeden 2. Tag durch 2 Wochen hindurch je 1 ccm eines Breies aus Hoden (ohne Albuginea) und Samenblasen, der mit 15 ccm steriler Kochsalzlösung in einem Mörser aus den genannten Organen hergestellt

war. Alle Weibchen waren von Beginn des Versuches an mit fruchtbaren Männchen zusammen und alle Weibchen wurden innerhalb der ersten 4 Tage befruchtet. Die Nachkommenschaft zeigte eine Bevorzugung der männlichen Tiere gegenüber den weiblichen um 30 %. (Normaler männlicher Geschlechtsquotient $^{105}/_{100}$; im Versuch $^{133}/_{100}$.) In einer zweiten Versuchsserie wurden die Männchen erst 9 Tage nach Beginn der Injektionen dauernd zugelassen, und die weiblichen Tiere erhielten insgesamt 10 Injektionen. Sämtliche Tiere (5) blieben temporär steril. Zwei bis vier Monate nach der Paarung, bzw. 1—3 Monate nach Beendigung der Injektionen, warfen die Tiere. Auch hier resultierte eine Bevorzugung der männlichen Nachkommenschaft um 40 %. In einer letzten Serie wurden 10 Weibchen je 2 Hoden intraperitoneal, und zwar mit ihrer freien Drüsenfläche auf das parietale Blatt implantiert. 4 Tage später wurden Männchen so lange hinzugegeben, bis die Weibchen trächtig waren. Bei 6 von den 10 Tieren wurde eine Sterilität angeblich durch Eischädigung erzeugt. Bei Durchsicht der Nachkommenschaft ergab sich eine Reduktion der Zahl der Nachkommenschaft um ½—⅓ sowie eine noch stärkere Bevorzugung der männlichen Tiere (Geschlechtsquotient $^{250}/_{100}$). Histologisch fand Kovacs in einem Falle eine Atresie von Uterus, Ovar und Vagina.

Im gleichen Jahre wie Kovacs veröffentlichte Scaglione seine Ergebnisse mit Hodenimplantationen bei geschlechtsreifen, weiblichen Meerschweinchen. Er implantierte Hoden von erwachsenen Männchen unter die Rückenhaut der Weibchen. 20 Tage später wurden die Tiere nebst Kontrollweibchen zum Männchen gegeben. Während die Kontrollweibchen nach 76—121 Tagen gebaren, warfen die Versuchstiere erst nach 115—160 Tagen. Andere Versuchstiere, denen 3 mal hintereinander im Abstand von je 20 Tagen Hoden implantiert worden waren, warfen nach 156—178 Tagen nach der letzten Implantation oder blieben die ganze Beobachtungszeit von 7—8 Monaten steril. Histologisch fand Scaglione keine besonderen Veränderungen von Uterus und Ovarien. Bemerkenswert ist noch, daß Scaglione die erzielte Sterilität auf serologisch-immunisatorische Vorgänge zurückführte (vgl. Dittler).

1925 berichtete Aiello-Rabboni über seine Sterilisierungsversuche bei weiblichen Kaninchen durch Hodenextraktinjektionen unter die Bauchhaut sowie intravenös in steigenden Dosen. Er erzielte bei den subcutanen Injektionen eine Sterilität von 5—13 Wochen, und bei intravenöser Injektion eine solche bis zu 16 Wochen. Artfremde Injektionen (von Meerschweinchen) blieben ohne Erfolg, ebenso wie die Hodentransplantationen. Er erklärte die Sterilität durch artspezifisch immunisatorische Wirkung der Spermatozoen und nicht durch Hormonwirkung. Die Spermatoxine wies er durch Agglutination von Spermatozoen in Cervix und Scheidensekret nach.

Die gleichen Fragen wurden in jüngerer Zeit (seit 1926) von Reiprich in umfassender Weise aufgerollt. Reiprich's Versuche hatten Testikelimplantationen von fruchtbaren Männchen auf geschlechtsreife, weibliche Kaninchen und zur Ergänzung auf geschlechtsreife, weibliche Mäuse zum Gegenstande. Die halbierten Hoden wurden bei Kaninchen unter die Bauchmuskulatur auf das Peritoneum unter Fixierung an den Muskel implantiert — modifizierte Methode nach Lichtenstern —. Bei weißen Mäusen dagegen wurde als Implantationsort die Bauchhöhle, die Rücken- und Oberschenkelmuskulatur gewählt. In einer ersten Versuchsreihe wurde zunächst der Einfluß der Testikelimplantate auf Empfängnis und Fruchtbarkeit beobachtet. Reiprich implantierte zu diesem Zwecke 4 weiblichen Tieren 4 mal in Abständen von 2—4 Tagen je einen Hoden und setzte die Tiere am 13., 14., 16. und 17. Tage post implantationem tagelang zum Bock. Während im 1. Falle Belegung, d. h. normale Kopulation eintrat, konnte dies bei den anderen Versuchstieren nur wenige Male noch in späteren Wochen, häufiger erst wieder in späteren Monaten, beobachtet werden. Meist ließen die sterilisierten Tiere den Bock trotz längeren Jagens an-

fänglich gar nicht zu, trugen ein viriles und störrisches Verhalten zur Schau und versuchten sogar, den verdutzten Bock zu bespringen. In allen Fällen resultierte eine bis zu 3 Monaten, in einem Falle bis zu 1¼ Jahren, d. h. bis zum Tode des Tieres, dauernde temporäre Sterilität.

In einer zweiten Versuchsreihe prüfte Reiprich den Einfluß des Testikelimplantates auf bestehende Schwangerschaften an weiblichen Kaninchen. Es ergab sich nicht nur Unterbrechung der vorher durch Probelaparotomie nachgewiesenen Graviditäten, sondern auch anschließend daran eine temporäre Sterilität in einem Falle von 6 Monaten, in einem anderen Falle noch länger. In Ergänzung dieser Versuche führte Reiprich in einer dritten Serie Testikelimplantationen an graviden, weißen Mäusen aus. Er erreichte auch hier Graviditätsunterbrechung. In einem Falle jedoch, in dem einer Maus am 10. Tage der Gravidität einmal 2 Testikel intraperitoneal implantiert worden waren, erzielte Reiprich nicht nur Rückbildung der Gravidität (festgestellt am 19. Tage der Graviditätsdauer), sondern auch trotz dauernder Beisetzung eines fruchtbaren Bockes vom 27. Tage ab nach Beginn der Schwangerschaft eine Sterilität von 2 Monaten. Der Brunstzyklus, der schon vorher eingetreten war, wurde durch die Hodenimplantation nicht gestört, wohl aber Konzeption und Einidation. Reiprich beruft sich in dieser Beziehung auf die Zondek'sche Anschauung, „daß Ovulum und Ovarialhormon — das wirksame Agens der Brunst — anscheinend nebeneinander bestehen können, ohne daß eines das andere absolut beherrscht". Die Dauer der Sterilität hängt nach Reiprich ganz von der Schnelligkeit der Resorption, die bei der intraperitonealen Implantation am größten ist, sowie von der Transplantationsmenge, Güte und anderen äußeren Faktoren ab. Bezüglich der Nachkommenschaft fand Reiprich bei nicht ausreichender hormonaler Wirkung und eingetretener Gravidität eine Verminderung der Nachkommenzahl. Eine Beeinflussung des Geschlechtsverhältnisses wurde nicht beobachtet. An Uterus und Ovarien sah Reiprich in 3 Fällen eine deutliche Atrophie, die um so stärker war, je mehr Hodenmaterial der Resorption zur Verfügung stand. Reiprich bezieht dieses umgekehrte Verhältnis auf den Antagonismus der Gonaden in Uebereinstimmung mit den Untersuchungen von Lipschütz, Knud Sand, Steinnach, Laqueur u. a. In seinen späteren Arbeiten (Archiv 136) geht Reiprich genauer auf die pathologisch-anatomischen Veränderungen ein. Er stellt bezüglich der inneren weiblichen Genitalien eine Atrophie bis auf ein Viertel (vgl. Kovacs) fest, weiter bei einem Falle eine Hypertrophie der Klitoris, Atrophie, Gefäßarmut und Faltenarmut der Muskularis der Uterushörner, Follikelarmut, Follikelatresie, Eischädigung und stärkere Ausprägung der interstitiellen Drüsen in den Ovarien sowie bezüglich der Transplantate keine funktionstüchtige Einheilung, sondern Abkapselung, käsige Nekrose und bindegewebige Degeneration.

Zum Schluß lehnt Reiprich den Gedanken Dittler's (siehe oben), daß es sich bei allen Implantationsversuchen um immunisatorische Vorgänge handele, ab, weil eine Graviditätsunterbrechung, die auch von Dittler nicht mit Spermainjektionen erreicht wurde, niemals durch humorale Wirksamkeit erklärbar sei.

1928 berichteten Brouha und Simonnet über die Wirkung fettlöslicher Hodenextrakte auf den weiblichen Genitaltraktus. Juvenilen Ratten wurden täglich diese Extrakte injiziert. Es resultierten: Oeffnung der Scheide, Schollen in dem Vaginalabstrich, Uteruswachstum und Ovarienschwellung ohne reife Follikel oder gelbe Körper. Bei noch jüngeren Tieren und größeren Mengen wurde vorzeitige Pubertät erzielt. Bei kastrierten, weiblichen Ratten wurde schon durch einmalige Injektion Oestrus erzeugt.

1930 veröffentlichte Panizza seine Versuchsergebnisse über intraperitoneale, arteigene Hodenimplantationen auf weibliche Meerschweinchen. 15 Tage post injectionem wurden die Versuchsweibchen 14 Tage lang mit

den Männchen zusammengebracht. In der ersten Serie (14 Meerschweinchen) wurden Hoden 8—10 Tage alter Meerschweinchen implantiert. 11 Tiere warfen zusammen 22 weibliche und 10 männliche Junge zur rechten Zeit. In einer zweiten Serie (17 Meerschweinchen) erhielt jedes Tier 6 unreife Hoden. Zwei Tiere warfen zur rechten Zeit zusammen 3 weibliche und 2 männliche Junge. In der 3. Serie (46 Meerschweinchen) erhielt jedes Tier einen mittelgroßen reifen Hoden implantiert. Ergebnis: 21 Tiere warfen zur rechten Zeit zusammen 26 weibliche und 21 männliche Junge, 5 Tiere abortierten. In der 4. Gruppe (31 Meerschweinchen) erhielt jedes Tier 2 reife Hoden implantiert. Nur 6 Tiere warfen 8 weibliche und 4 männliche Junge. Die übrigen blieben steril.

Aus den Versuchen schließt Panizza, daß das Geschlechtsverhältnis durch die Implantationen zugunsten der weiblichen Nachkommenschaft verschiebbar ist, daß die Nachkommenschaft durch die Implantationen vermindert wird und daß sogar durch ovarielle Schädigungen Abort oder Sterilität hervorgerufen werden kann.

Im folgenden soll in Kürze auf die umfangreichen Versuche H. O. Neumann's, deren Anfänge bis in das Jahr 1926 zurückreichen, und die erst im Jahre 1931 zur Veröffentlichung gelangten, eingegangen werden. H. O. Neumann stellte durch zahlreiche Versuche fest, daß die Kurtzahn'sche Injektionsmethode im Gegensatz zur intraperitonealen und intramuskulären Implantationsmethode die einzig geeignete sei, größere Mengen Hodensubstanz ohne besondere Schädigung des Tieres zu geben und eine sich steigernde Wirkung zu erzielen. Er injizierte mittels einer einfachen Rekordspritze den betreffenden Weibchen subcutan oder möglichst intramuskulär einen feinen Brei von Hodensubstanz, kurz zuvor dekapitierter Tiere in geringer Menge lebenswarmer Ringerlösung. Diese Methode hatte den Vorzug des Ausschlusses einer größeren Operation, den Vorzug der geringeren Infektionsgefahr und drittens den Vorteil, daß nichts zur Ausstoßung, sondern alles zur Resorption gelangte. In einzelnen Versuchsserien injizierte H. O. Neumann kräftigen weiblichen Mäusen, die bereits geworfen hatten, mittels einmaliger Injektion 1—10 Hoden kräftiger Männchen in steigender Zahl. Seine Versuche umfassen 80 überlebende Versuchs- und Kontrolltiere. In seinen ersten 3 Versuchsserien erreichte der Forscher durch einmalige Injektion geringer Hodenmengen (1—3 Hoden) keine Sterilität. Zwar wurden von den 30 Versuchstieren erst 21—24 Tage post injectionem 10 Tiere schwanger. Die Kontrollversuche ergaben aber, daß auch von den unbehandelten 30 Kontrolltieren 9 Tiere erst nach 16—26 Tagen gravide wurden. Die Männchen wurden nach 7—9 Tagen post injectionem zugegeben. In den beiden nächsten Versuchsgruppen wurden 2 bzw. 6 Hoden auf einmal injiziert. Die Männchen wurden am 8. bzw. 9. Tage post injectionem zugesetzt. Von den 20 Versuchstieren blieben 5 Tiere 35—47 Tage lang steril, während 15 Tiere nach 1—28 Tagen trächtig wurden. Die 20 Kontrolltiere wurden alle ohne Ausnahme innerhalb der ersten 28 Tage schwanger. Nach diesem Ergebnis muß an eine gewisse antihormonale Wirkung gedacht werden. Die nächsten 4 Versuchsserien umfassen 4 mal 10 Versuchstiere und (8 + 8 + 5 + 9) = 30 Kontrolltiere. Es wurden insgesamt 8 bzw. 10 Hoden injiziert. Das Zusetzen der Männchen geschah am 5.—10. Tag post injectionem. Zur normalen Zeit wurden trächtig: 7 Versuchstiere und alle 30 Kontrolltiere. Steril für 33 bis 93 Tage dagegen blieben 23 Versuchstiere. Das Ergebnis der Neumann'schen Untersuchungen besteht also darin, daß geringe Hodenmengen die Ovarien überhaupt nicht beeinflussen, daß aber bei einzelnen Tieren schon nach einer Hodenmenge von 4—6 Hoden ein antihormonaler Effekt, d. h. eine Ausschaltung des Ovariums — mit Allen-Doisy-Test geprüft — erzielt wird, während er bei anderen wiederum ausbleibt. Die bei größeren Hodenmengen (8—10) bei 23 von 30 überlebenden Versuchstieren resultierende temporäre Sterilität von 33—92 Tagen faßt H. O. Neumann als Folge

des antihormonalen Effektes auf. In der Wildheit, störrischem, kampflustig-bissigem Verhalten, Totbeißen der zugesetzten Männchen in 10 Fällen, gegenseitigem Totbeißen in 4 Fällen usw. sieht er einen ausgesprochen männlich-hormonalen Effekt. Weiterhin fand er bei Berücksichtigung des Geschlechtsverhältnisses der Nachkommenschaft der Versuchs- und Kontrolltiere, und zwar bei getrennter Betrachtung der Tiere, mit und ohne antihormonalen bzw. männlich hormonalen Effekt, daß die Nachkommenschaft der Tiere mit antihormonalem Effekt etwas geringer geworden war (170 : 127), daß aber die Männchenquote im Gegensatz zu den Kontrolltieren um 34 % gestiegen war. Zu einem ganz ähnlichen Resultat kam Kovacs (1925) (30 bzw. 40 %) (siehe oben).

Da die Versuchsergebnisse anderer Forscher, die wiederholt Transplantationen vornahmen und damit den Effekt verlängerten, zu günstigerem Ergebnis und weniger Versagern führten, wandte er auch diese Versuchsanordnung an. Er implantierte schon im Jahre 1926 6 kräftigen, weiblichen Kaninchen im Alter von 2 Jahren, die im Herbst des Vorjahres 2mal geworfen hatten, 4mal je einen Hoden in Abständen von 5—10 Tagen in die Bauchwandmuskulatur. Die Einheilung geschah glatt. 10—14 Tage nach der letzten Implantation wurden männliche fertile Tiere zugesetzt. Es resultierte in allen Fällen in den ersten 2 Wochen nach intermittierender Zugabe der Männchen eine Verweigerung der Belegung von seiten der Weibchen, sodaß mit Ausnahme eines Falles, in dem das Weibchen am 6. Tag erfolgreich belegt wurde und später 7 Junge warf, eine Sterilität vom Mai bis Oktober 1926 bestand. Ende November 1926 hatten alle Tiere geworfen (4—8 Junge), zusammen 27 Jungtiere, Geschlechtsquotient 15 : 12. Soweit die Versuche von H. O. Neumann.

In jüngster Zeit ist die Frage der temporären, antihormonalen Sterilisierung erneut von Lotze (1931) aufgegriffen worden. Er führte außer den oben bereits erwähnten Versuchen mit Placentaextrakt und Schwangerenserum weiterhin Versuche mit Hodenextrakten und Mischungen von Hodenextrakt + Schwangerenserum sowie von Hodenextrakt + Schwangerenserum + Placentaextrakt aus. Die Hodenextrakte wurden von frischen, operativ entnommenen Hoden, die zerkleinert, im Mörser verrieben, mit dreifacher Menge physiologischer Kochsalzlösung bezw. Alkohol angesetzt und in der Kälte extrahiert waren, gewonnen. Er injizierte pro die 1 ccm des Extraktes subcutan und insgesamt Kaninchen mindestens 14 ccm und Meerschweinchen mindestens 7 ccm. Die Injektionen hatten geringere Temperatursteigerungen, Gewichtsstürze und Beeinträchtigung der Freßlust zur Folge. Die Resorption dauerte länger im Gegensatz zu der Resorptionsdauer bei Placentaextrakt und Seruminjektionen. Kochsalzextrakte hatten die gleiche Wirkung wie alkoholische Extrakte. Die resultierende Frigidität dauerte wie bei Placentaextrakten bis zu 24 Wochen. Eine reine Sterilität trat in zwei Fällen bis zu 8 Wochen auf, trotzdem die Tiere in einwöchigen Abständen von verschiedenen Rammlern belegt wurden. Bei den übrigen Tieren dauerte die längste Sterilität bei Kaninchen bis zu 12 Wochen und bei Meerschweinchen bis zu 14 Wochen. Da kein Versager bei dieser Versuchsgruppe verzeichnet wurde, betrug der Sterilisierungserfolg 100 %. Die Abstriche ergaben kein einwandfreies Ergebnis, „weil die durch Hodenextrakte erzielte Sterilität keine hormonale Sterilisation ist, sondern auf die Bildung spermatotoxischer Substanzen beruhen soll". Eine Sektion der Tiere wurde nicht vorgenommen.

Die kombinierten Injektionen von Hodenextrakt und Schwangerenserum ergaben bei Kaninchen eine geringere Frigiditätsdauer bis zu 18 Wochen und eine Sterilitätsdauer von 10 Wochen bei Kaninchen und 15 Wochen bei Meerschweinchen. Die Injektionsmengen, die zur Erreichung einer sicheren Sterilität dienten, waren geringer als bei alleiniger Hodenextraktinjektion (bei Kaninchen genügten bis 7 ccm, und bei Meerschweinchen wurden 7 ccm nie überschritten). Auch hier waren die Injektionen durch

Nebenerscheinungen wie bei alleiniger Hodeninjektion begleitet. Der Zyklusablauf war ohne Besonderheiten. Die kombinierten Injektionen von Placentaextrakt + Schwangerenserum + Hodenextrakt führten zu einer Frigiditätsdauer bis zu 20 Wochen sowie zu einer Sterilität bis zu 18 Wochen bei Kaninchen und 16 Wochen bei Meerschweinchen. Die Nebenerscheinungen auf die Injektionen blieben die gleichen wie bei obigen Versuchen. Die vaginalen Abstriche ergaben das Bild des Oestrus. Lotze hält die kombinierte Methode für am besten. Er fordert schon heute Anwendung der Sterilisierungstherapie beim Menschen und glaubt, daß „Opfer" (Versager) nicht von dem einmal eingeschlagenen Wege abbringen dürfen.

Anhangsweise soll erwähnt werden, daß verschiedene Forscher den gegenseitigen Einfluß der männlichen auf die weibliche Gonade und die Schwangerschaft durch Parabiose-Versuche zu erforschen suchten. Es sei hier auf die Arbeiten von Morpurgo, Matsuyama, Goto, Majeda, Lombroso-Bolaffio, Nissen, Pighini und Paoli, Pfeiffer und Zacherl sowie Fels verwiesen. Die Ergebnisse sind zum Teil sehr verschieden. Fels stellte ausgedehnte Versuche an Ratten, Mäusen und Kaninchen an und vereinigte die Parabionten durch Coelioanastomose. Bezüglich der Parabiosenwirkung bei Vereinigung zweier verschieden geschlechtlicher Partner kam Fels zu dem Schluß: „Bei einer Parabiose zwischen Männchen und Weibchen degenerieren stets die Hoden, während die Ovarien mikroskopisch unverändert bleiben. Bei stärkerer Degeneration der Hoden zeigen sich auch Kastrationsveränderungen an der Hypophyse. Es besteht also die Annahme eines Antagonismus der männlichen und weiblichen Sexualhormone zu Recht. Dabei sind die weiblichen Sexualhormone als die biologisch stärkeren zu bezeichnen." Bezüglich der Konzeption und Schwangerschaft sagte Fels: „Konzeption und Schwangerschaft kann eintreten:

a) bei Parabiose zwischen zwei Weibchen, weil die Sexualfunktion unbeeinflußt bleibt,

b) bei Parabiose zwischen Männchen und Weibchen erst nach völliger Degeneration der Hoden.

Eine bereits bestehende Schwangerschaft kann in der unter a) (Parabiose zwischen zwei Weibchen) genannten Kombination zu ihrem normalen Ende gelangen. Zu der unter b) genannten Kombination (Parabiose zwischen Männchen und Weibchen) wird eine bereits bestehende Gravidität durch den Antagonismus der Sexualhormone unterbrochen, solange noch funktionierende Hoden vorhanden sind." Und ferner: „Die Unterbrechung der Gravidität erfolgt bei jungen Schwangerschaften durch Rückbildung der Eikammern unter geringer Blutung aus der Vagina, bei älteren sterben die Früchte ab und werden ausgestoßen."

C. Heterohormonale Sterilisierung

Zum Schlusse nur einige wenige Worte über die heterohormonale Sterilisierung:

E. Vogt veröffentlichte im Jahre 1927 seine Versuche über die temporäre Insulinsterilisierung an Kaninchenweibchen. Er injizierte den Versuchstieren 4 Wochen hindurch Insulindosen, die stets unterhalb der Krampfdosis lagen und erzielte bei einer Injektionsdauer von 14 Tagen eine temporäre Sterilität. Als Erklärung für dieses Resultat gibt er an, daß entweder die Befruchtungsfähigkeit der Eier durch die Injektion gemindert würde oder daß die weiblichen Genitalsekrete eine spermatoxische Wirkung erreichten. Ferner läßt Vogt die Erklärung zu, daß infolge des nach der Injektion veränderten Glykogengehaltes die Uterusschleimhaut der Einidation widerstrebe.

Im folgenden Jahre (1928) berichtete Wislanski über seine Sterilisierungsversuche mit Insulin. Er erreichte eine Sterilität in 100 % seiner Fälle. Später (1930) führte Wislanski diese Wirkung darauf zurück, daß durch den Einfluß des Insulins das Blutserum spermatoxische Eigenschaften erhielte.

In das gleiche Jahr fallen die Veröffentlichungen Imparato's, der jedoch mit seinen Insulin-Injektionsversuchen keine klaren Ergebnisse zu erreichen vermochte. Von 6 behandelten Meerschweinchen konzipierten 4 während der Behandlung. Die Ovarien der beiden letzten Tiere waren normal. Die Wirkung des Insulins hängt nach ihm von der Phase ab, in der sich das Ovarium zur Zeit der Injektionen befindet. Die gleiche Abhängigkeit hatte schon Vogt 1928 nachgewiesen.

1928 berichten ferner Cotte und Pallot über die Beziehungen des Insulins zur Ovulation. Sie spritzten verschieden hohe Dosen Insulineinheiten während ½ bezw. 1 Monats zwei jungen, weiblichen Ratten ein und fanden eine Verzögerung der Brunst. In den Ovarien fehlten reife Follikel. Dagegen waren atretische Follikel und degenerierte Ovula in reicher Zahl vorhanden. Diese hemmende Wirkung führten sie weniger auf den Allgemeinzustand als auf die Schädigung der primordialen Eier zurück.

Im Jahre 1929 erzielten Laffont und Schebat durch tägliche Injektionen von zirka 4 Insulineinheiten neben gleichzeitigen subcutanen Traubenzuckerinjektionen bei weiblichen Mäusen eine zwei Monate währende Sterilität. Der Oestrus im Scheidenabstrich blieb aus.

Außer dem Insulin wurden von G. Döderlein Sterilisierungsversuche an Meerschweinchen mit „Thyreoidin"-Tabletten (Merck) ausgeführt und 1928 veröffentlicht. Er verfütterte Meerschweinchen täglich Dosen von 0,05—0,1 gr Tabl. — gland. thyreoid. — Merck. Bei Weibchen wurde ebenso wie bei Männchen die Fertilität beeinträchtigt. Nach Aussetzen der Behandlung trat wiederum Konzeption ein. Während der Gravidität hatte die Zuführung Unterbrechung derselben zur Folge. Eine dauernde Schädigung der Nachkommenschaft wurde nicht verzeichnet. Die Genitalien waren unverändert. Döderlein kommt zu dem Schlusse, daß eine hormonale Sterilisierung wegen der allgemeinen Schädigung, die große Thyreoidin-Dosen im Gefolge haben, nicht zu empfehlen ist.

D. Eigene Versuche und Ergebnisse

Zur Prüfung der Frage der antihormonalen Sterilisierung führte ich unter Anleitung von H. O. Neumann Versuche an geschlechtsreifen, weiblichen, weißen Mäusen aus, deren Zyklus — am Allen-Doisy-Test geprüft — zu Beginn der Versuche als normal erkannt worden war, und deren Durchschnittsgewicht zwischen 20 und 30 Gramm lag. Zu den Versuchen wurden nur Tiere benutzt, die alle mindestens einmal geworfen hatten und zu Beginn der Versuche keine krankhaften Veränderungen bezw. abnormes Verhalten zeigten oder gar schwanger waren. Auch im Laufe der Versuche wurde bei sämtlichen Tieren durch tägliche Vaginalabstriche der Zyklus kontrolliert. Ebenso wurden sämtliche zugesetzten Männchen auf ihre Fertilität geprüft. Die Zugabe der Männchen zu den Versuchsweibchen erfolgte während der Brunst kürzere oder längere Zeit, je nachdem der regelmäßige Zyklus des betreffenden Versuchsweibchens gestört war. In späteren Versuchen wurden die Männchen

stets kurze Zeit nach der letzten Injektion dauernd zugegeben und nach bestimmter Zeit gegen andere fruchtbare Männchen ausgewechselt. Sämtliche Tiere wurden während der ganzen Versuchsdauer einzeln in Gläsern unter den besten Lebensbedingungen gehalten.

Zu den Versuchen benutzte ich:

I. frisch bereitete Hodensubstanz,

II. Testikelextrakt der I. G. Farbenindustrie, Höchst a. M. 1 ccm = 2 Hahneneinheiten,

III. Diaethylin, ein Diaethylaether des Glycerins ($CH_2 \cdot OC_2H_5$ — CHOH — $CH_2 \cdot OC_2H_5$), der — mit Wasser im Verhältnis 1 : 1 verdünnt — als Lösungsmittel des Testikel-Extraktes von der I. G. Farbenindustrie, Höchst a. M., verwandt ist.

An Tiermaterial verwandte ich zu den Versuchen:

56 Weibchen als Versuchstiere,
56 Weibchen als Kontrolltiere,
60 Männchen als Belegtiere sowie
318 Hoden von 159 Männchen zur Injektion.

Zu I. (Versuche mit Hodensubstanz.)

Gesamtzahl der Versuchstiere = 18.

Die Hodensubstanz wurde nach der von H. O. Neumann zur Injektion angegebenen Methode vorbereitet. Es wurden dekapitierten weißen Mäusen völlig aseptisch die Hoden entnommen, in einer sterilen auf 37 Grad angewärmten Petrischale mit einer feinen sterilen Schere zu einem feinen Brei zerschnitten und dieser Brei — mit einigen Tropfen steriler Kochsalzlösung vermengt — sofort mit einer Recordspritze den Weibchen subcutan und möglichst intramuskulär unter die Rückenhaut injiziert. Wie schon H. O. Neumann betont hat, bringt diese Injektionsmethode den großen Vorteil, daß sie jederzeit wiederholt werden kann, ohne daß größere Wunden gesetzt werden, die den später beigesetzten Männchen Veranlassung geben könnten, diese Wunden von neuem aufzureißen oder gar das operierte Tier tot zu beißen. Denn erfahrungsgemäß kommt es nicht selten vor, daß ein gesundes Tier ein krankes oder verletztes Tier tot beißt. Gering ist auch die Infektionsgefahr und die Gefahr der Ausstoßung der injizierten Substanz.

Serie A (6 Versuchstiere).

1. Weibliche Maus — 24 gr Gewicht —. Es wurden dem Versuchstier im Abstande von je 2 Tagen je 1—2 Hoden — zusammen in 5 Tagen 5 Hoden — in der angegebenen Weise injiziert. Auf die Injektionen folgte nur eine geringe vorübergehende Störung des Allgemeinbefindens. 3 Tage nach der letzten Injektion wurde ein fertiles Männchen zugesetzt. Das Weibchen befand sich zu dieser Zeit

im Brunststadium. Trotzdem verhielt es sich gegen das treibende Männchen ablehnend, biß das Männchen und wurde von diesem gebissen. Nach ungefähr 6 Stunden hatten sich die Tiere aneinander gewöhnt. Am folgenden Tage — nach Ablauf von 30 Stunden nach der Zugabe des Männchens und nach Auftreten des metoestrischen Stadiums im Vaginalabstrich — wurde das Männchen wieder entfernt. Nach Trennung der beiden Tiere zeigte der Vaginalabstrich des Weibchens einen Tag lang das Bild des Metoestrus und einen Tag lang das dioestrische Ruhestadium. Alsdann trat für 11 Tage Oestrus auf und nach zwei weiteren Tagen, an denen Met- und Dioestrus bestanden hatte, wiederum für 7 Tage Oestrus. Darauf folgten nochmals 2 Tage hindurch Met- und Dioestrus und zum wiederholten Male für 3 Tage Oestrus. Während dieser letzten Brunstperiode und weiterer 3er Tage wurde, 29 Tage nach der letzten Injektion, zum zweitenmal ein fertiles Männchen beigegeben. Auch diesmal wehrte sich das Weibchen am 1. Tag des Zusammenseins energisch gegen das treibende Männchen. 8 Tage nach Trennung der Tiere, das sind 43 Tage nach der letzten Injektion wurde das Weibchen zur Untersuchung getötet. Bei der Obduktion fand sich keine Schwangerschaft. Während dieser letzten 8 Tage zeigte der Scheidenabstrich das dioestrische Ruhestadium. An Gewicht hatte das Versuchstier während der ganzen Versuchsdauer 3 gr verloren. Zusammenfassend ergab der Vaginalabstrich also während des ersten Versuchsmonats einen häufigeren und sehr verlängerten Oestrus, gegen Ende des Versuches jedoch ein Ausbleiben desselben. Eine Atrophie der Genitalorgane war im Vergleich zu der wechselnden Größe der Genitalorgane der Kontrolltiere nicht nachweisbar.

2. Weibliche Maus — 25 gr Gewicht — erhielt 5 Hoden in 5 Tagen in der gleichen Weise injiziert. 3 Tage nach der letzten Injektion wurde das Männchen zugegeben und 3 Tage — während der Brunst — beim Weibchen belassen. Auch hier zeigte das Weibchen anfangs eine Belegungsverweigerung. Eine Schwangerschaft trat nicht ein. Nach Trennung der Tiere zeigte der Vaginalabstrich je einen Tag Met- und Dioestrus, darauf 5 Tage Oestrus, 2 Tage Metoestrus, 2 Tage Oestrus, 2 Tage Dioestrus und wieder 3 Tage Oestrus. In den folgenden Tagen fand sich das reine Schollenstadium immer seltener (zweimal einen Tag lang mit 6tägiger Pause). 2 Tage nach dem errechneten Wurftermin wurde zum zweitenmal ein fertiles Männchen für die Dauer von 6 Tagen — davon 2 Tage Oestrus — zum Weibchen gesetzt. Das treibende Männchen brachte dem sich sträubenden Weibchen mehrere Bißwunden auf dem Rücken bei. Zur Zeit des 2. Wurftermins zeigte sich, daß das Tier wiederum steril geblieben war. Wegen der Bißwunde wurde das Tier 52 Tage nach der letzten Injektion getötet. Die vorgenommene Obduktion ergab keine Schwangerschaft. Die Gewichtskurve des Versuchstieres sank während der Versuchsdauer von 25 auf 17 gr. Zusammenfassend zeigte auch hier der Scheidenabstrich in den ersten Ver-

suchswochen einen häufigeren und verlängerten Oestrus, gegen Ende des Versuches jedoch ein Aussetzen desselben. Eine Atrophie der Genitalorgane war im Vergleich zu der wechselnden Größe der Genitalorgane der Kontrolltiere nicht nachweisbar.

3. Weibliche Maus — 20 gr Gewicht — erhielt ebenfalls innerhalb 5 Tagen insgesamt 5 Hoden injiziert. Die Belegung erfolgte 3 Tage nach der letzten Injektion. Das vorbehandelte Tier zeigte eine ausgesprochene Belegungsverweigerung, wie in den vorigen Fällen. Am 3. Tage nach dem Zusammengeben der Tiere, d. h. 6 Tage nach der letzten Injektion, wurde das Weibchen von dem Männchen totgebissen. Die vorgenommene Untersuchung des Versuchstieres ergab keine Schwangerschaft. Der Scheidenabstrich zeigte nach Beginn des Versuches keine Besonderheiten. Das Gewicht war auf gleicher Höhe geblieben.

4. Weibliche Maus — 25 gr Gewicht — erhielt 5 Hoden innerhalb 5 Tagen injiziert. Das Zusammengeben mit dem Männchen erfolgte auch hier 3 Tage nach der letzten Injektion. Nach 3 Tagen wurde das Männchen wieder entfernt. Die Belegungsverweigerung von seiten des Weibchens war sehr stark. Am 2. Tage nach Zugabe des Männchens zeigte das Weibchen eine circa ½ pfennigstückgroße Bißwunde auf dem Rücken. Zehn Tage später wurde das Tier krank, das Fell war struppig, die Freßlust herabgesetzt. Nach weiteren 3 Tagen, das sind 19 Tage nach der letzten Injektion, war das Tier über Nacht gestorben. Eine Schwangerschaft war, wie die Untersuchung ergab, nicht eingetreten. Der Vaginalabstrich zeigte kurze Zeit nach Zusetzen des Männchens dauernd das Bild des Metoestrus. Das Gewicht war auf 20 gr gesunken.

5. Weibliche Maus — 21 gr Gewicht — erhielt die gleichen Injektionen wie die vorigen Versuchstiere (5 Hoden innerhalb 5 Tagen). Auch hier wurde das Männchen 3 Tage nach der letzten Injektion während der Brunst für 2 Tage zum Weibchen gegeben. Es resultierte anfänglich eine Belegungsverweigerung. Der Vaginalabstrich zeigte nach der Trennung der Tiere für 5 Tage Dioestrus, 4 Tage Oestrus, 3 Tage Metoestrus, 4 Tage Oestrus, je 1 Tag Met-, Di-, Prooestrus und danach 3 Tage Oestrus. Während der folgenden 21 Tage zeigte der Abstrich des Tieres nur das dioestrische Stadium. Eine Schwangerschaft war auf die erste Zugabe des Männchens nicht eingetreten. 3 Tage nach dem errechneten Wurftermin wurde zum zweitenmal ein fertiles Männchen zum Versuchsweibchen gegeben und 6 Tage lang, während einer vollständigen Brunstperiode, beim Weibchen belassen. Die Belegungsverweigerung von seiten des Weibchens war gering. Diesmal wurde das Weibchen mit Erfolg belegt und warf 23 Tage nach Zusetzen des letzten Männchens, d. h. 51 Tage nach der letzten Injektion, 7 lebende Junge (2 m., 5 w.). Nestbau, Verhalten gegen die Jungen und Befinden zeigten keinen Unterschied gegen die Kontrolltiere. Alle 7 Tiere wurden groß gezogen. Das Anfangsgewicht wurde mit geringen Schwankungen

gehalten. Zusammenfassend zeigte der täglich vorgenommene Vaginalabstrich bis zum Eintritt der Schwangerschaft einen im ganzen normalen Zyklusverlauf.

6. Erwähnt werden soll, daß ein 6. Versuchstier dieser Serie bereits 2 Tage nach der letzten Injektion verstarb.

Zusammenfassung der Serie A.

Bei Beurteilung der Frage, ob auf die Injektionen Sterilität eingetreten ist oder nicht, sind alle diejenigen Versuchstiere als fraglich negativ anzusehen, die innerhalb eines Zeitraumes von 30 Tagen nach der letzten Injektion steril starben oder getötet wurden, sowie diejenigen Versuchstiere als einwandfrei negativ, die innerhalb dieses Zeitraumes schwanger wurden. Wie Kontrollversuche ergaben, kommt es auch bei nicht vorbehandelten Tieren häufig vor, daß sie bis zu 30 Tagen steril bleiben.

Hiernach waren:
fraglich negativ: 2 Versuchstiere (Nr. 3 und 4),
einwandfrei negativ: 1 Versuchstier (Nr. 5),
positiv: 2 Versuchstiere, bei denen eine Sterilität bis zu 43 bezw. 52 Tagen eingetreten war.

Da in dieser Versuchsserie nur 2 sicher positive Resultate erzielt wurden, erhöhten wir in einer folgenden Versuchsreihe die Hodenmenge von 5 auf 8 Hoden.

Serie B (5 Versuchstiere).

7. Weibliche Maus — 25 gr Gewicht — erhielt zum erstenmal 2 Hoden, nach 3 Tagen 2 Hoden, nach 2 Tagen 2 Hoden und nach wiederum 2 Tagen weitere 2 Hoden, zusammen also 8 Hoden innerhalb 8 Tagen injiziert. 3 Tage nach der ersten Injektion folgte ein Daueroestrus von 14 Tagen. 13 Tage nach der letzten Injektion wurde für 5 Tage ein fertiles Männchen zum Versuchstier gegeben. Während dieser 5 Tage wär erneut Oestrus eingetreten. Die Tiere vertrugen sich gut. Während der auf die Trennung der Tiere folgenden 21 Tage zeigte sich nur einmal für 5 Tage im Scheidenabstrich das Bild des Oestrus. Danach bestand stets Metoestrus. Eine Schwangerschaft war nicht eingetreten. 4 Tage nach dem errechneten Wurftermin wurde zum zweitenmal ein fertiles Männchen zugesetzt und nach 24 Tagen gegen ein anderes fertiles Männchen, welches weitere 6 Tage beim Weibchen verblieb, ausgewechselt. Eine Belegungsverweigerung bestand nicht. Während dieser Belegzeit wurde der Oestrus immer seltener und dauerte nur 1 Tag jedesmal (Zwischenraum 10—14 Tage). Nach fünftägiger Isolierung des Weibchens wurde dann erneut ein fertiles Männchen zugegeben und bis zum Tode des Versuchstieres nach weiteren 20 Tagen, das sind 96 Tage nach der letzten Injektion, beim Weibchen belassen. Die vorgenommene Untersuchung ergab, daß auch jetzt keine Schwangerschaft eingetreten war. An Gewicht hatte das Tier während der

ganzen Versuchsdauer 9 gr abgenommen. Eine Atrophie der Genitalorgane war im Vergleich zu der wechselnden Größe der Genitalorgane der Kontrolltiere nicht nachweisbar.

8. Weibliche Maus — 26 gr Gewicht — erhielt in derselben Zeit und den gleichen Zeitabständen ebenfalls 8 Hoden injiziert. Zwei Tage nach Beendigung der Injektionen trat ein Daueroestrus von 9 Tagen auf. 13 Tage nach der letzten Injektion starb das Versuchstier. An Gewicht hatte das Tier 5 gr abgenommen. Das Männchen war am 3. Tage nach der letzten Injektion zugegeben worden. Eine Schwangerschaft war nicht eingetreten.

9. Weibliche Maus — 21 gr Gewicht — starb bereits nach der ersten Injektion von 2 Hoden.

10. Weibliche Maus — 23 gr Gewicht — erhielt wie die erste Maus dieser Serie insgesamt 8 Hoden innerhalb 8 Tagen injiziert. Auch hier erfolgte die Zugabe des männlichen Tieres 13 Tage nach der letzten Injektion. Das Männchen blieb 5 Tage — während der Brunst — beim Weibchen. Anfangs zeigte auch hier das Weibchen eine ausgesprochene Belegungsverweigerung (Bißwunden am Genitale und auf dem Rücken des Weibchens). In den auf die Isolierung der Tiere folgenden 21 Tagen bestand nur einmal einen Tag lang und nach 7tägiger Pause zwei Tage hindurch das oestrische Stadium im Scheidenabstrich. Während der übrigen Zeit fand sich stets Met- oder Dioestrus. Eine Schwangerschaft war nicht eingetreten. 4 Tage nach dem errechneten Wurftermin wurde zum zweitenmal ein fertiles Männchen für die Dauer eines Monats zum Weibchen gesetzt. Während dieser Zeit wurde nur einmal während eines Tages im Scheidenabstrich das Schollenstadium festgestellt. In der ganzen übrigen Zeit bestand abwechselnd Met- und Dioestrus. Eine Schwangerschaft war wiederum nicht eingetreten. Darauf wurde nach 5tägiger Isolierung des Weibchens erneut ein fruchtbares Männchen zugegeben und dauernd beim Weibchen belassen. Diesmal wurde das Versuchstier mit Erfolg belegt. 29 Tage nach Zugabe des letzten Männchens, das sind 106 Tage nach der letzten Injektion, warf das Versuchstier 4 lebende Junge (2 m., 2 w.). Nestbau und Verhalten gegen die Jungen waren normal. Die Gewichtskurve des Versuchstieres zeigte nur geringe Schwankungen.

11. Weibliche Maus — 21 gr Gewicht — erhielt ebenfalls innerhalb 8 Tagen 8 Hoden injiziert. Während der Injektionszeit trat 6 Tage lang Oestrus ein. Auch hier wurde das Männchen 13 Tage nach der letzten Injektion während der Brunst für 5 Tage zum Weibchen gegeben. Die Belegungsverweigerung des Weibchens und die Angriffslust des Männchens waren so groß, daß das Weibchen eine schwere pfennigstückgroße Bißwunde auf dem Rücken davontrug. Weitere 13 Tage nach der Trennung, das sind 33 Tage nach der letzten Injektion starb das Weibchen an den Folgen dieser in Eiterung übergegangenen Bißwunde. Die Untersuchung ergab keine

Schwangerschaft. An Gewicht hatte das Weibchen nur wenig abgenommen (2 gr). Zusammenfassend ergaben auch hier wie in früheren Fällen die Vaginalabstriche kurz nach Versuchsbeginn einen protrahierten Oestrus von 6 Tagen Dauer. Später trat das Bild des Oestrus immer seltener auf und dauerte bedeutend kürzere Zeit. Im Vergleich mit den Genitalorganen der Kontrolltiere war hier eine deutliche Verkleinerung der Uterushörner und eine Atrophie der Ovarien festzustellen.

Zusammenfassung der Serie B.

Bei der Beurteilung schaltet 1 Versuchstier, das während der Injektionen starb, von vornherein aus (Maus Nr. 9 dieser Serie). Nur 4 Versuchstiere bleiben zur näheren Beurteilung übrig.

Von diesen waren:
fraglich negativ: 1 Versuchstier (Nr. 8),
einwandfrei negativ: 0
positiv: 3 Versuchstiere (Nr. 7, 10, 11).

Tier Nr. 7 dieser Serie blieb — wie Obduktion und Beobachtung ergaben — 96 Tage lang steril. Jedoch zeigte das Versuchstier eine so große Allgemeinschädigung, Gewichtsabnahme (9 gr) und Kachexie, daß die Sterilität nicht unbedingt eine hormonale sein muß.

Anders bei Tier 10 dieser Serie. Das Tier zeigte keine Kachexie und warf, nachdem es 85 Tage steril geblieben war, 4 lebende Junge.

Das letzte Tier dieser Serie (Nr. 11) wurde vom Männchen, obgleich die kleine Injektionswunde glatt verheilt war, offenbar infolge der Belegungsverweigerung, so schwer gebissen, daß es bald darauf verstarb. Bis zum Tode, das sind 33 Tage nach der letzten Injektion, war das Tier nicht schwanger geworden.

Da hier scheinbar bei 3 Tieren positive Resultate vorliegen, haben wir, um sicher zu gehen, die Injektionsmengen in der folgenden Versuchsserie vergrößert. Jedes Tier erhielt anstatt 8 Hoden innerhalb 8 Tagen 10 — 12 — 14 Hoden innerhalb 12 Tagen injiziert.

Serie C (7 Versuchstiere).

12. Weibliche Maus — 18 gr Gewicht — beim vorigen Wurf 5 Junge (3 m., 2 w.) geworfen, erhielt in Zeitabständen von 1—3 Tagen innerhalb 12 Tagen zusammen 12 Hoden injiziert. Während dieser Injektionszeit bestand im Scheidenabstrich das Stadium des Dioestrus. Drei Tage nach der letzten Injektion wurde ein fertiles Männchen während der Brunst zugesetzt. Das Weibchen sträubte sich anfangs gegen das treibende Männchen. Am nächsten Tage jedoch hatten sich die Tiere aneinander gewöhnt. Nach 8 Tagen wurde das Männchen wieder entfernt. Eine erneute Brunst trat während der nächsten 18 Tage nicht auf. Trotzdem wurde 5 Tage nach Trennung der Tiere ein anderes fertiles Männchen zu dem Versuchsweibchen gesetzt und nach weiteren 17 Tagen gegen ein anderes fertiles Männchen ausgewechselt. Dieses zuletzt zugesetzte Männchen wurde

ebenfalls trotz starken Treibens von dem Weibchen abgewiesen. Es blieb dauernd bei dem Versuchstier. 87 Tage nach der letzten Injektion wurde das Versuchsweibchen zur Untersuchung getötet. Die Obduktion ergab keine Schwangerschaft und keine Atrophie der Genitalorgane. Das Tier war bis zum Tode, d. h. 87 Tage steril geblieben. Eine Brunst war in der Folgezeit nicht mehr eingetreten. An Gewicht hatte das Versuchstier bis zum Tode 6 gr zugenommen.

13. Weibliche Maus — 24 gr Gewicht — beim letzten Wurf 6 Junge (3 m., 3 w.) geworfen, erhielt ebenfalls innerhalb 12 Tagen 12 Hoden injiziert. Während der Injektionen trat einmal 2 Tage lang Oestrus auf. Auch hier wurde das Weibchen am 3. Tage nach der letzten Injektion dauernd mit einem fertilen Männchen zusammengegeben. Anfangs Belegungsverweigerung von seiten des Weibchens. Am 5. Tage nach Zugabe des Männchens hatte das Weibchen 1 Tag lang Oestrus. Eine weitere Brunst trat nicht auf, weil das Versuchstier schwanger geworden war. Genau 20 Tage nach der letzten Brunst warf das Weibchen 6 lebende Junge (4 m., 2 w.). Eine Sterilität war auf die Injektionen nicht eingetreten. Die Jungen wurden sämtlich groß gezogen. Das Gewicht des Versuchstieres zeigte keine abnormen Schwankungen.

14. Weibliche Maus — 28 gr Gewicht — beim letzten Wurfe 4 Junge (2 m., 2 w.), geworfen, erhielt innerhalb 8 Tagen in Abständen von je 1—2 Tagen je 2 Hoden, insgesamt 10 Hoden injiziert. 1 Tag nach der letzten Injektion erfolgte Zugabe eines fertilen Männchens. Der Oestrus trat beim Weibchen in den ersten 3 Wochen regelmäßig alle 5—6 Tage 1—2 Tage lang auf. Das Männchen wurde dauernd beim Weibchen belassen. Einen Monat nach Zugabe des Männchens, das sind 31 Tage nach der letzten Injektion, warf das Versuchstier 5 lebende Junge, die noch am selben Tage von dem Versuchstier aufgefressen wurden. Eine Sterilität war auf die Injektionen nicht eingetreten. Am Gewicht zeigte das Tier keinen Unterschied gegen Kontrolltiere.

15. Weibliche Maus — 21 gr Gewicht — beim letzten Wurf 7 Junge (4 m., 3 w.) geworfen, erhielt in Abständen von je 1—3 Tagen innerhalb von 12 Tagen je 2 Hoden, insgesamt 12 Hoden injiziert. Die Zugabe des fertilen Männchens erfolgte hier 3 Tage nach der letzten Injektion. Auch hier zeigte das Weibchen eine ausgesprochene Belegungsverweigerung. 6 Tage nach Zugabe des Männchens trat für 8 Tage Oestrus beim Weibchen auf, während vorher 22 Tage lang Dioestrus bestanden hatte. 85 Tage nach der letzten Injektion wurde das Tier zur Untersuchung getötet. Die Obduktion ergab keine Schwangerschaft und keine Atrophie der Genitalorgane. Das Versuchstier war bis zum Tode, d. h. im ganzen 85 Tage, steril geblieben. Ein Oestrus war in der Folgezeit nicht mehr aufgetreten. Das Gewicht war um 4 gr gesunken.

16. Weibliche Maus — 25 gr Gewicht — beim letzten Wurf 5 Junge (4 m., 1 w.) geworfen, erhielt wie das vorige Tier innerhalb

12 Tagen 12 Hoden injiziert. Auch hier wurde das fertile Männchen 3 Tage nach der letzten Injektion während einer sechstägigen Brunstperiode zugegeben. Trotzdem zeigte das Weibchen anfangs eine ausgesprochene Belegungsverweigerung. Nach dieser Brunst trat ein weiterer Oestrus nicht auf, da das Tier schwanger geworden war. Genau 21 Tage nach Zugabe des Männchens warf das Versuchstier 5 lebende Junge (4 m., 1 w.). Eine Sterilität war nicht eingetreten. Sämtliche Jungen wurden groß gezogen. Das Endgewicht entsprach dem Anfangsgewicht.

17. Weibliche Maus — 19 gr Gewicht — beim letzten Wurf 7 Junge (3 m., 4 w.) geworfen, wurde wie die beiden vorigen vorbehandelt (12 Hoden in 12 Tagen). Auch hier erfolgte 3 Tage nach der letzten Injektion Zugabe eines fertilen Männchens. Belegungsverweigerung am 1. Tag von seiten des Weibchens. Entfernung des Männchens nach insgesamt 8 Tagen. Der Zyklus zeigte nach anfänglicher Verlängerung während der Injektionen ein vollständiges Ausbleiben der oestrischen Periode bis zum Schluß des Versuches. 4 Tage nach Isolierung der Tiere, das sind 15 Tage nach der letzten Injektion, starb das Weibchen. Eine Schwangerschaft wurde nicht festgestellt. An Gewicht hatte das Versuchstier 4 gr abgenommen. Im Vergleich zu der Größe der Genitalorgane von Kontrolltieren war hier eine ausgesprochene Atrophie der Uterushörner und Ovarien festzustellen.

18. Weibliche Maus — 29 gr Gewicht — beim letzten Wurf 5 Junge (3 m., 2 w.) geworfen, erhielt innerhalb 8 Tagen mit Abständen von je 1—2 Tagen je 2 Hoden, insgesamt 12 Hoden, und nach 4tägiger Pause nochmals 2 Hoden, insgesamt 14 Hoden in 12 Tagen injiziert. 3 Tage nach der letzten Injektion erfolgte die Zugabe eines fertilen Männchens. Das widerstrebende Weibchen wurde von dem angriffslustigen Männchen auf dem Rücken stark verletzt. Nach insgesamt 8 Tagen wurde das Männchen wieder entfernt. Die Bißwunde hatte sich langsam vergrößert und vereiterte. 5 Tage nach Trennung der Tiere, das sind 15 Tage nach der letzten Injektion, starb das Versuchstier. Die Obduktion und Beobachtung ergaben, daß eine Schwangerschaft nicht eingetreten war. Das Gewicht war von 29 auf 25 gr gesunken. Der tägliche Scheidenabstrich zeigte nach Versuchsbeginn niemals das Bild des Oestrus. Eine Atrophie der Genitalorgane war im Vergleich zu der wechselnden Größe der Genitalorgane der Kontrolltiere nicht nachweisbar.

Zusammenfassung der Serie C.

Zur Beurteilung der Frage, ob auf die Injektionen Sterilität eingetreten ist oder nicht, stehen zur Verfügung: 6 Versuchstiere.

Von diesen sind anzusehen als:

Fraglich negativ: 2 Versuchstiere (Nr. 17 und 18), bei diesen Tieren dauerte die Sterilität bis zum Tode, d. h. nur 15 Tage.

einwandfrei negativ: 3 Versuchstiere. Es wurden sofort schwanger die Versuchstiere Nr. 13, 14 und 16.

positiv: 2 Versuchstiere. Nr. 12 und 15 blieben 85 bzw. 87 Tage, bis zum Tode, steril und scheinen für die hormonale Sterilisierung zu sprechen.

Trotz gesteigerter Injektionsdosis brachte auch diese Serie kein deutliches und noch weniger ein einwandfreies Ergebnis.

Gesamtresultat der Hodenbrei-Injektionsserien.

Unberücksichtigt bleiben von den 18 Versuchstieren ein Versuchstier (Nr. 9), das während der Injektionen, sowie ein weiteres Versuchstier (Nr. 6), das zwei Tage nach der letzten Injektion starb.

Von den übrigen 16 Versuchstieren sind bei der Beurteilung der Frage, ob Sterilität auf die Injektionen eingetreten ist oder nicht, alle Tiere als fraglich negativ anzusehen, die vor Ablauf von 30 Tagen nach Beendigung der Injektionen getötet wurden oder starben, sowie diejenigen Versuchstiere als einwandfrei negativ, die innerhalb dieses Zeitraums schwanger wurden.

Hiernach waren:

fraglich negativ: 5 Versuchstiere.

einwandfrei negativ: 4 Tiere, und zwar unabhängig von der Zahl der zugeführten Hoden.

positiv: 7 Tiere. Von diesen scheidet 1 Tier, das sichtlich Zeichen einer Allgemeinschädigung aufwies, aus,

das heißt, wir erlebten ein zweifelhaftes Resultat in Hinsicht der Frage der temporären hormonalen Sterilisierung mit Injektionen von Frischhoden.

Von den 5 Versuchstieren, die geworfen hatten, war die Zahl der Nachkommenschaft insgesamt 27. Da 5 Junge vom Muttertier aufgefressen wurden, ehe die Bestimmung des Geschlechts möglich war, blieben zur Bestimmung des Geschlechtsverhältnisses nur 22 Junge übrig.

Von diesen waren: 12 männl., 10 weibl.

Die durchschnittliche Wurfzahl betrug:

5 Junge (3 männl., 2 weibl.).

Als männlich hormonaler Effekt könnten höchstens die schweren Beißereien nach Zusammensetzen der männlichen und weiblichen Tiere betrachtet werden, obgleich zu bedenken ist, daß diese nicht selten auch bei unbehandelten Tieren vorkommen, vor allem, wenn eins der Tiere verletzt ist. Um diese Fehlerquelle auszuschalten, wurde bei den Injektionen sorgsam darauf geachtet, daß keine größeren Wunden gesetzt wurden und die Männchen erst nach vollständiger Verheilung zu den weiblichen Tieren gegeben wurden.

Da bei reiner Hormonwirkung die Zahl der positiven Resultate größer sein müßte, nahmen wir an, daß bei unsern Hodenbreiversuchen neben der hormonalen eine proteinogene bzw. spermatotoxische schädigende Komponente von ausschlaggebendem Einfluß

gewesen war. Bei Zufuhr größerer Hodenmengen wurden die Tiere kachektisch und starben. In Kontrollversuchen mit Zufuhr von 16 bis 18 Hoden starben alle 10 Versuchstiere z. T. während, z. T. kurz nach der letzten Injektion. Um diese Nebenwirkungen zu verhindern und um einen rein hormonalen Effekt zu erzielen, benutzten wir zu unseren weiteren Versuchen nunmehr ein neues von der I. G. Farbenindustrie Höchst hergestelltes Präparat: Testikelextrakt, welches nach den Berichten der I. G. Farbenindustrie das männliche Sexualhormon allein — geprüft an der Hahnenkammethode — enthalten soll. Wir hofften, so die sicherlich schädigenden Einwirkungen der parenteralen Zufuhr von Eiweißkörpern (Ballaststoffen) zu umgehen und vielleicht bessere Resultate zu erzielen.

Zu II. (Versuche mit Testikelextrakt.)

Gesamtzahl der Versuchstiere: 18.

Das Präparat Testikelextrakt wird laut Mitteilung der I. G. Farbenindustrie aus Stierhoden gewonnen. Das Lösungsmittel des Extraktes ist Diaethylin, ein Diaethylaether des Glycerins ($CH_2 \cdot OC_2H_5$ — CHOH — $CH_2 \cdot OC_2H_5$), das mit destilliertem Wasser im Verhältnis 1 : 1 vermischt ist. Pharmakologische Untersuchungen von Esveld, Bijlsma, Schübel und Gehlen haben ergeben, daß Diaethylin eine stark narkotische und zugleich — ähnlich dem Glyzerin — stark wasserentziehende Wirkung entfaltet. Das Präparat: Testikelextrakt ist zur Zeit noch nicht im Handel erhältlich, wird aber von der I. G. Farbenindustrie zu Versuchszwecken in Ampullen zu 1 ccm = 2 Hahneneinheiten geliefert.

Da wir in Vorversuchen feststellten, daß weibliche, weiße Mäuse von dem Testikelextrakt nur $^1/_{10}$ ccm als Einzeldosis vertrugen und bei einer doppelt so großen Einzeldosis schockartig starben, injizierten wir den Weibchen nur $^1/_{10}$ ccm subcutan unter die Rückenhaut und verdünnten obendrein, um eine länger anhaltende und schadlosere Wirkung zu erzielen, diese Menge Testikelextrakt mit der gleichen Menge sterilen destillierten Wassers. Diese Injektionen hatten bei allen Mäusen stets die gleichen Reaktionen. Die Tiere wurden unmittelbar nach der Injektion aufgeregt, liefen blindlings im Glas herum, führten manegeartige Bewegungen aus und fielen beim Aufrichten am Glas seitlich um, torkelten und kratzten sich sehr stark. Dieser Erregungszustand dauerte meist nur wenige Minuten und wurde von einem Stadium der Lähmung abgelöst. Meist saßen oder lagen die Tiere still, reagierten nicht oder nur abgeschwächt auf äußere Reize, zeigten eine beschleunigte, in schwereren Fällen auch eine verlangsamte Atmung und machten den Eindruck der tiefsten Benommenheit oder Narkose. Das Lähmungsstadium dauerte meist 2—3 Stunden und ging allmählich wieder in den Normalzustand über. Diese Folgen sind, wie Arbeiten von Esveld, Bijlsma u. a. ergeben haben, auf die zugeführten Diaethylinmengen zurückzuführen.

Serie A (8 Versuchstiere).

1. Weibliche Maus — 25½ gr Gewicht — erhielt täglich bzw. ein über den anderen Tag je $^1/_{10}$ ccm Testikelextrakt + $^1/_{10}$ ccm aqua dest. subcutan, insgesamt $^{15}/_{10}$ ccm Testikelextrakt + $^{15}/_{10}$ ccm aqua dest., das heißt im ganzen 3 Hahneneinheiten innerhalb 20 Tagen injiziert. 6 Tage nach der letzten Injektion wurde ein fertiles Männchen beigesetzt. Das Weibchen verhielt sich nicht feindselig. Die Tiere bissen sich nicht. Im Vaginalabstrich zeigte das Weibchen das Bild des Oestrus. Nach 36 Stunden wurde das Männchen wieder entfernt. Eine Schwangerschaft trat nicht ein. 6 Tage nach dem errechneten Wurftermin wurde zum zweitenmal ein Männchen für 5 Tage beigesetzt. Auch auf diese Belegung erfolgte keine Gravidität. Eine Belegungsverweigerung, wie bei Versuchstieren mit Hodenbreiinjektionen, wurde nicht beobachtet. Wiederum 4 Tage nach dem errechneten Wurftermin wurde ein fertiles Männchen zum drittenmal für 15 Tage zugesetzt. Nunmehr trat Schwangerschaft ein. Genau 20 Tage nach Zugabe des dritten Männchens, das sind 54 Tage nach der letzten Injektion, warf das vorbehandelte Weibchen 6 Junge (3 m., 3 w.). Die Befruchtung mußte also gleich am 1. Tag nach Zusetzung des Männchens erfolgt sein. Im vorliegenden Fall war das Versuchstier 33 Tage lang steril geblieben. Der täglich vorgenommene Scheidenabstrich ergab während der ganzen Versuchszeit bis zum Eintritt der Schwangerschaft einen häufigeren, verstärkten und verlängerten (bis zu 15 Tagen verlängerten) Oestrus. An Gewicht hatte das Versuchstier während der Dauer des Versuches nichts eingebüßt.

2. Weibliche Maus — 28 gr Gewicht — erhielt ebenso wie das erste Versuchstier dieser Serie innerhalb 20 Tagen $^{15}/_{10}$ ccm Testikelextrakt + $^{15}/_{10}$ aqua dest., zusammen 3 Hahneneinheiten. 6 Tage nach der letzten Injektion wurde auch hier ein fertiles Männchen beigesetzt und 7 Tage beim Weibchen belassen. Eine Belegungsverweigerung erfolgte nicht. 3 Tage nach Trennung der Tiere starb das Weibchen plötzlich. Eine Schwangerschaft hatte nicht bestanden. Während der Injektionen zeigte sich hier ein seltener und abgeschwächter Oestrus. Das Gewicht war auf 25 gr gesunken.

3. Weibliche Maus — 22 gr Gewicht — erhielt in der gleichen Zeit wie die beiden Vortiere in 20 Tagen insgesamt 3 Hahneneinheiten. Auch hier wurde 3 Tage nach der letzten Injektion zur Brunstzeit ein fertiles Männchen für 36 Stunden zugegeben. In den nächsten 21 Tagen ergab der Vaginalabstrich nach 2tägigem dioestrischen Ruhestadium 6 Brunsttage, darauf 1 Tag Metoestrus und wieder 5 Brunsttage. Alsdann trat nochmals nach zweitägigem Metoestrus für 3 Tage Oestrus auf. Eine Schwangerschaft war nicht eingetreten. 6 Tage nach dem eigentlichen Wurftermin wurde erneut für 5 Brunsttage ein fertiles Männchen zugesetzt. 3 Wochen nach Trennung der Tiere warf das Versuchsweibchen 3 tote Junge, von denen eins besonders groß war. Das Gewicht war wenig gesunken. Zusammenfassend ergaben die täglich vorgenommenen Vaginalabstriche nach

Beendigung der Injektionen bis zum Eintritt der Schwangerschaft einen häufigeren, verlängerten und verstärkten Oestrus. Die im vorliegenden Versuche resultierende Sterilität dauerte 39 Tage.

4. Weibliche Maus — 26 gr Gewicht — wurde wie die vorigen Tiere vorbehandelt (innerhalb 20 Tagen 3 Hahneneinheiten). 6 Tage nach der letzten Injektion wurde zur Brunstzeit des Weibchens für 36 Stunden ein fertiles Männchen zugesetzt. Keine Belegungsverweigerung. Das Versuchstier wurde trotzdem nicht gravide. Während der auf die Zugabe des Männchens folgenden 3 Wochen ergab der Scheidenabstrich zweimal Oestrus von 2 bzw. 3 Tagen und einmal von 7 Tagen Dauer. Während der Zwischenzeit von 4 bis 6 Tagen bestand Met- und Dioestrus. Einen Monat nach dem ersten Zusammengeben des Weibchens mit dem Männchen wurde zum zweitenmal für 5 Tage ein Männchen zugesetzt. Anfangs vertrugen sich die Tiere nicht. Das Weibchen erlitt eine Bißverletzung auf dem Rücken. 5 Tage nach Trennung der Tiere war das Weibchen gestorben. Während der letzten 3 Tage hatte das Weibchen Oestrus. Eine Schwangerschaft war, wie die Untersuchung ergab, bis zum Tode, das sind 45 Tage nach der letzten Injektion, nicht eingetreten. Das Versuchstier war bis zum Tode steril geblieben. An Gewicht hatte das Versuchstier 3 gr gegen das Anfangsgewicht verloren. Eine Atrophie der Genitalorgane war im Vergleich zu der wechselnden Größe der Genitalorgane der Kontrolltiere nicht nachweisbar.

5. Weibliche Maus — 26 gr Gewicht — starb, nachdem sie $^{9}/_{10}$ Testikelextrakt und die gleiche Menge aqua dest., zusammen also knapp 2 Hahneneinheiten erhalten hatte. An Gewicht hatte das Versuchstier während der Injektionen 10 gr abgenommen.

6. Weibliche Maus — 21 gr Gewicht — erhielt innerhalb 21 Tagen $^{15}/_{10}$ ccm Testikelextrakt und $^{15}/_{10}$ ccm aqua dest., das heißt 3 Hahneneinheiten. Das Männchen wurde 1 Tag nach Abschluß der Injektionen für 7 Tage zu dem Weibchen gegeben. Eine Schwangerschaft trat nicht ein. Der tägliche Vaginalabstrich zeigte einen normalen Zyklusablauf. 3 Wochen nach Trennung der Tiere wurde zum zweitenmal für 5 Tage ein Männchen zu dem brünstigen Weibchen gegeben. Auch diesmal trat eine Schwangerschaft nicht ein. Der Oestrus zeigte sich etwas seltener in Abständen von 7—9 Tagen und dauerte jedesmal 3—4 Tage. 3 Wochen nach Isolierung der Tiere wurde alsdann zum dritten Male ein Männchen zu dem Versuchsweibchen gesetzt und dabei dauernd belassen. Am 9. Tag nach Zusammengeben der Tiere erlag das Weibchen einer Verletzung, die es bei Reinigung des Glases erlitten hatte. Eine Schwangerschaft war, wie die Obduktion und Beobachtung ergaben, nicht eingetreten. Das Gewicht war um ein Geringes (3 gr) gesunken. Das Versuchstier war im ganzen 66 Tage, bis zum Tode, steril geblieben. Eine Atrophie der Genitalorgane war im Vergleich zu der wechselnden Größe der Genitalorgane der Kontrolltiere nicht nachweisbar.

7. Weibliche Maus — 21 gr Gewicht — erhielt wie das vorige Versuchstier innerhalb 21 Tagen 3 Hahneneinheiten Testikelextrakt. Einen Tag nach der letzten Injektion wurde für 3 Tage ein fertiles Männchen zu dem brünstigen Weibchen gegeben. Der Vaginalabstrich ergab zunächst nach viertägigem Ruhestadium 6 Brunsttage. Alsdann trat dreimal mit je neuntägigen Zwischenpausen, in denen abwechselnd Met- und Dioestrus bestanden, ein dreitägiger Oestrus auf. Eine Schwangerschaft war nicht eingetreten. 25 Tage nach Trennung der Tiere wurde zum zweitenmal ein fertiles Männchen zu dem Versuchsweibchen gegeben und 5 Tage bei demselben belassen. Auch diesmal trat eine Schwangerschaft nicht ein. 4 Tage nach dem nächsten errechneten Wurftermin wurde zum drittenmal für die Dauer eines Monats ein fertiles Männchen beigesetzt. Während dieser Zeit trat der Oestrus unregelmäßig, in Abständen von 2 bzw. 3 bzw. 8 Tagen auf und dauerte jedesmal 1—2 Tage. Alsdann wurde das Weibchen für 3 Tage isoliert und danach wiederum zu einem anderen fertilen Männchen gegeben. Nunmehr wurde das Versuchstier schwanger und warf 23 Tage nach Zugabe des letzten Männchens, das sind 113 Tage nach der letzten Injektion, 2 große lebende und 2 große tote Junge. Die nicht entfernten lebenden 2 Jungen wurden in der auf den Wurf folgenden Nacht aufgefressen. Das Versuchstier war 3 Monate lang befruchtungsunfähig gewesen. Das Gewicht des Tieres zeigte während der Versuchsdauer ein langsames Ansteigen um 5 gr. Zusammenfassend zeigten die Vaginalabstriche anfangs einen verzögerten aber verlängerten, später aber unregelmäßigen und verkürzten Oestrus.

8. Weibliche Maus — 20 gr Gewicht — erhielt ebenso wie das vorige Versuchstier innerhalb 21 Tagen 3 Hahneneinheiten Testikelextrakt. Das Männchen wurde am nächsten auf die Injektionen folgenden Tag für 24 Stunden zum brünstigen Weibchen gesetzt. Es trat hierauf Schwangerschaft des Versuchstieres ein. 21 Tage nach Zusammengabe der Tiere warf das Weibchen 2 lebende Junge (1 m., 1 w.).

Zusammenfassung der Serie A.

Versuchstier Nr. 5 schaltet bei der Besprechung der Resultate von vornherein aus, weil es während der Injektions-, d. h. Vorbehandlungszeit, starb.

Zur Beurteilung bleiben nur 7 Versuchstiere übrig. Von diesen waren:

fraglich negativ: 1 Versuchstier (Nr. 2).
einwandfrei negativ: 1 Versuchstier (Nr. 8).
positiv: 5 Versuchstiere. Während bei den Versuchstieren Nr. 1 bzw. Nr. 3 die Sterilitätsdauer 34 bzw. 39 Tage betrug, waren die Versuchsweibchen Nr. 4 bzw. Nr. 6 bzw. Nr. 7 im ganzen 45 Tage bzw. 66 Tage bzw. 3 Monate (!) steril. Die beiden erstgenannten Versuchstiere Nr. 1 und Nr. 3 unterscheiden

sich von beobachteten Kontrolltieren nur durch eine vermehrte Sterilitätsdauer von 4 bzw. 9 Tagen. Man kann also nur von einem wahrscheinlichen positiven Resultat sprechen. Anders bei Versuchstier Nr. 7, das nach einer Sterilitätsdauer von genau 3 Monaten schwanger wurde und am 113. Tage nach der letzten Injektion 4 Junge warf. Eigenartig ist die geringe Zahl der Jungen, ihre ungleiche Größe und die Tatsache, daß Totgeburten stattfanden. All das läßt an Keimdrüsen- oder Eischädigung denken.

Die Gesamtzahl der Nachkommen der 3 in Frage kommenden Fälle betrug: 13, die durchschnittliche Jungenzahl: 4. Das Geschlechtsverhältnis konnte nur in einem Falle (Nr. 1) bestimmt werden, und zwar: 1 m., 1 w.).

Da wir bereits mit dieser 1 Testikelextrakt-Serie ein so gutes Resultat erzielt hatten, glaubten wir schon, daß es nunmehr nach Ausschaltung der Ballaststoffe gelungen sei, eine temporäre Sterilisierung zu erzielen. Da wir aber noch nicht mit 100 % Sicherheit gearbeitet hatten, steigerten wir nunmehr die zugeführte T. E. Dosis.

Serie B (4 Versuchstiere).

9. Weibliche Maus — 25 gr Gewicht — erhielt täglich bzw. alle 2 Tage $^1/_{10}$ ccm Testikelextrakt + $^1/_{10}$ ccm aqua dest., insgesamt $^{17}/_{10}$ ccm Testikelextrakt + $^{17}/_{10}$ ccm aqua dest., d. h. über 3 Hahneneinheiten innerhalb von insgesamt 19 Tagen. Weitere Injektionen konnten dem Tier nicht zugeführt werden, da es mit Zunahme der Injektionen abmagerte, ein struppiges Fell, verminderte Freßlust und ein allgemein krankhaftes Verhalten zeigte. 3 Tage nach der letzten Injektion wurde ein fertiles Männchen dauernd zugesetzt. Eine Belegungsverweigerung zeigte das Weibchen nicht. Der Scheidenabstrich ergab nach Beginn der Injektionen 7 Tage lang das Bild des Oestrus und nach 3tägigem Metoestrus wiederum für 3 Tage Oestrus. Alsdann trat die nächste Brunst erst nach 7 Tagen und die folgende nach 11 Tagen auf. Beide Male bestand die Brunst 3 Tage lang. Danach zeigte der Vaginalabstrich nicht mehr das Bild des Oestrus, weil das Versuchstier schwanger wurde. 39 Tage nach der letzten Injektion, das sind 36 Tage nach Zugabe des Männchens, warf das Versuchstier 6 lebende Junge (3 m., 3 w.). Eine Sterilität war auf die Injektionen nicht eingetreten.

10. Weibliche Maus — 23 gr Gewicht — erhielt ebenfalls wie das vorige Tier innerhalb 19 Tagen $^{17}/_{10}$ ccm Testikelextrakt + $^{17}/_{10}$ ccm aqua dest., d. h. über drei Hahneneinheiten. 3 Tage nach der letzten Injektion wurde ein fertiles Männchen dauernd zugesetzt. Während der Injektionszeit von 19 Tagen bestand zweimal für je 3 Tage Oestrus. Nach den Injektionen wurde der Oestrus unregelmäßiger, kürzer, und später verzögerte er sich, weil das Versuchstier schwanger wurde. 58 Tage nach der letzten Injektion warf das Versuchstier 3 lebende Junge (2 m., 1 w.), die alle groß gezogen wurden. Das

Versuchstier war 38 Tage lang befruchtungsunfähig gewesen. Das Gewicht hatte sich nicht geändert.

11. Weibliche Maus — 23 gr Gewicht — erhielt die gleichen Einzeldosen wie die beiden vorigen Versuchstiere, verstarb jedoch vor Beendigung der Injektionen, ohne daß vorher ein krankhaftes Verhalten aufgefallen wäre. Das Versuchstier hatte insgesamt knapp 3 Hahneneinheiten innerhalb 14 Tagen erhalten. Das Gewicht war das gleiche geblieben. Der Vaginalabstrich zeigte während der Injektionen einen verlängerten aber verzögerten Oestrus. Eine Atrophie der Genitalorgane war im Vergleich zu der wechselnden Größe der Genitalorgane der Kontrolltiere nicht nachweisbar.

12. Weibliche Maus — 24 gr Gewicht — einen Monat vor Versuchsbeginn 4 lebende Junge geworfen, erhielt dieselben Einzeldosen wie die anderen Tiere dieser Gruppe, das heißt innerhalb 19 Tagen $^{17}/_{10}$ ccm Testikelextrakt + $^{17}/_{10}$ ccm aqua dest. = über 3 Hahneneinheiten injiziert. In der auf die letzte Injektion folgenden Nacht verstarb das Versuchstier plötzlich. Das Gewicht war während der Dauer des Versuches um 4 gr gesunken. Der täglich vorgenommene Scheidenabstrich, der vor den Injektionen normal war, ergab kurz nach Versuchsbeginn einen über 13 Tage anhaltenden Oestrus. Eine Genitalatrophie war nicht festzustellen.

Zusammenfassung der Serie B.

Bei der Besprechung der Ergebnisse dieser Serie müssen die beiden während bezw. kurz nach der Vollendung der Injektionen verstorbenen Versuchstiere Nr. 11 und 12 von vornherein ausschalten. Zur Beurteilung übrig bleiben nur die Versuchstiere Nr. 9 und 10. Von diesen waren:

einwandfrei negativ: 1 Versuchstier (Nr. 9), das nach Belegungsverweigerung von nur 15 Tagen schwanger wurde.

positiv: 1 Versuchstier (Nr. 10), dessen Sterilitätsdauer 38 Tage betrug. Bemerkt werden muß jedoch, daß die Sterilitätsdauer dieses Versuchstieres nur um 8 Tage gegen die bei normalen Tieren häufig vorkommende Sterilitätsdauer verlängert war.

Die Gesamtzahl der Nachkommen betrug in den beiden in Frage kommenden Fällen: 9, der Geschlechtsquotient: 5 m., 4 w.

Da aber trotz Steigerung der Dosis kein einwandfreies Resultat erzielt wurde, versuchten wir in einer weiteren Versuchsreihe die Testikelextraktinjektionen bis auf 4 Hahneneinheiten zu steigern. Leider können wir nur über ein einziges Versuchstier dieser Serie berichten, da 5 weitere Versuchstiere bei Steigerung der Testikelextraktinjektionen über 3 Hahneneinheiten schon während der Vorbehandlungszeit starben.

Serie C (6 Versuchstiere).

13. Weibliche Maus — 29 gr Gewicht — einen Monat vor Versuchsbeginn 7 lebende Junge geworfen, erhielt die gleichen Einzel-

dosen wie die Tiere der vorigen Serie. Es gelang jedoch, die Gesamtdosis auf über 4 Hahneneinheiten innerhalb 24 Tagen zu steigern. 6 Tage nach der letzten Injektion wurde ein fertiles Männchen dauernd zugesetzt. Das Versuchstier wurde schwanger und warf 20 Tage nach Zugabe des Männchens 9 lebende Junge. Von diesen wurden 4 Junge in der auf den Wurf folgenden Nacht aufgefressen. Die andern 5 Jungen starben im Laufe der nächsten 8 Tage nacheinander, wahrscheinlich infolge schlechter Pflege des Muttertieres. Eine Sterilität war trotz der angewandten höchsten Injektionsdosis von über 4 Hahneneinheiten nicht eingetreten. Während der Injektionen trat ein bis zu 8 Tagen verlängerter Oestrus und nach 2 Dioestrustagen nochmals ein 3tägiger Oestrus auf. An Gewicht hatte das Versuchstier nichts eingebüßt.

14. Weibl. Maus starb nach Injektion von 3 H.E. Testikelextrakt.
15. Weibl. Maus starb nach Injektion von 3,25 H.E. Test.Extrakt.
16. Weibl. Maus starb nach Injektion von 3,6 H.E. Test.Extrakt.
17. Weibl. Maus starb nach Injektion von 2,2 H.E. Test.Extrakt.
18. Weibl. Maus starb nach Injektion von 2,8 H.E. Test.Extrakt.

Zusammenfassung der Serie C.

Trotz höchster erreichter Injektionsdosis von über 4 Hahneneinheiten Testikelextrakt trat prompt Schwangerschaft ein. Das einzig überlebende Versuchstier dieser Serie zeigte ein vollkommen negatives Resultat.

Gesamtresultat der Versuchsserien mit Testikelextrakt.

Bei Besprechung des Gesamtresultates müssen die 8 Versuchstiere, die während der Injektions- d. h. Vorbehandlungszeit starben, unberücksichtigt bleiben.

Zur Beurteilung der Frage, ob Sterilität auf die Injektionen eingetreten ist oder nicht, bleiben hiernach nur noch 10 Versuchstiere. Von diesen wiederum sind als fraglich negativ zu betrachten diejenigen Versuchstiere, die innerhalb 30 Tagen nach Beendigung der Injektionen steril starben oder getötet wurden, sowie diejenigen Versuchstiere als einwandfrei negativ, welche innerhalb dieser Zeit schwanger wurden. Hiernach waren:

fraglich negativ: 1 Versuchstier (Nr. 2).

einwandfrei negativ: 3 Versuchstiere (Nr. 8, 9, 13), und zwar ohne Rücksicht auf die injizierten Testikelextraktmengen. Bemerkenswert ist aber besonders, daß das Versuchstier (Nr. 13), welches über 4 Hahneneinheiten Testikelextrakt erhielt, sofort konzipierte, als es mit einem Männchen zusammengegeben wurde.

positiv: 6 Versuchstiere. Auch hier muß bemerkt werden, daß die erzielte Sterilitätsdauer in 3 Fällen nur um wenige Tage länger dauerte als bei vielen normalen, unbehandelten weißen Mäusen. In einem Falle dauerte die Sterilität allerdings 3 Monate.

Zusammenfassend können wir sagen, daß wir in Hinsicht der Frage der hormonalen temporären Sterilisierung mit Testikelextrakt ein ebenso fragliches Resultat erlebten, wie mit der Injektion von Frischhoden.

Von den 6 Versuchstieren, die geworfen hatten, war die Gesamtzahl der Nachkommen 24 und die durchschnittliche Zahl der Nachkommen 4.

Da 4 Junge vom Muttertier aufgefressen wurden, blieben zur Bestimmung des Geschlechtsverhältnisses nur 20 Junge übrig. Von diesen betrug der Geschlechtsquotient 11 m., 9 w.

Als männlich hormonaler Effekt könnten auch hier wieder die Beißereien nach Zusammensetzen der Tiere angesprochen werden.

Zu III. (Versuche mit Diaethylin.)

Gesamtzahl der Versuchstiere: 10.

Gleichzeitig haben wir, um Fehlerquellen auszuschließen, Versuchstiere mit Diaethylin vorbehandelt. Dieses Diaethylin, welches uns die I. G. Farbenindustrie in entgegenkommender Weise zur Verfügung gestellt hat, mußte, da nach Angabe der I. G. Farbenindustrie der Testikelextrakt in einer Mischung von Diaethylin und sterilem, destilliertem Wasser im Verhältnis 1 : 1 gelöst ist, in unseren Versuchen mit Diaethylin den weiblichen Tieren in einer Verdünnung von 1 : 3 injiziert werden. Die Injektionsmengen von Diaethylin und Wasser verhielten sich somit ebenso wie bei den Testikelextraktversuchen.

Serie A (10 Versuchstiere).

1. Weibliche Maus — 25 gr Gewicht — erhielt alle Tage:

$^1/_{20}$ ccm Diaethylin
+ $^3/_{20}$ ccm aqua dest.

zusammen in 15 Tagen:

0,75 ccm Diaethylin
+ 2,25 ccm aqua dest.

d. h. diejenigen Diaethylin- und aqua dest.-Mengen, die als Lösungsmittel in den Versuchen mit Testikelextrakt (3 H E) den weiblichen Tieren injiziert worden waren, wurden auch diesem Versuchstier subcutan injiziert. Im Laufe der Injektionen wurde das Versuchstier immer lebhafter, reizbarer und aggressiver. Beim Ergreifen biß es stets sofort zu, und gegen die Injektionen wehrte es sich von Tag zu Tag verzweifelter. Einen Tag nach der letzten Injektion wurde für 36 Stunden ein fertiles Männchen zu dem brünstigen Weibchen gesetzt. Eine Schwangerschaft trat darauf nicht ein. Die Vaginalabstriche zeigten weiterhin ein normales Bild. 6 Tage nach dem errechneten Wurftermin wurde zum zweitenmal für 5 Tage ein fertiles Männchen zu dem brünstigen Weibchen gesetzt. Diesmal trat

Schwangerschaft ein. Das Versuchstier warf 24 Tage nach Zusammengeben der Tiere, das sind 50 Tage nach der letzten Injektion, 8 lebende Junge. Das Muttertier warf die Jungen dauernd umher, so daß schon am Wurftage damit gerechnet wurde, daß die Jungen zum Teil von dem Muttertier aufgefressen werden würden. 4 Junge wurden dann auch in der auf den Wurftag folgenden Nacht aufgefressen. Die übrigen 4 Jungen wurden groß gezogen. Geschlechtsquotient = 3 m., 1 w. Das Versuchstier war 30 Tage lang befruchtungsunfähig gewesen. Das Gewicht des Tieres verlief in normalen Grenzen. Die täglichen Scheidenabstriche waren normal.

2. Weibliche Maus — 23 gr Gewicht — erhielt alle Tage die gleichen Injektionen wie das vorige Versuchstier, so daß es ebenso innerhalb 15 Tagen:

0,75 ccm Diaethylin
+ 2,25 ccm aqua dest.

d. h. die gleichen Mengen Diaethylin und aqua dest. wie in den Versuchen mit Testikelextrakten injiziert erhielt. 2 Tage nach Beendigung der Injektionen Zugabe eines fertilen Bockes zum brünstigen Weibchen für die Dauer von 2 Tagen. Das Versuchstier wurde nicht gravide. Während der Injektionen und auch später verzögerte sich der Eintritt der Brunst um 9 und mehr Tage. Die Brunst selbst dauerte meist 3 Tage. 4 Tage nach dem errechneten Wurftermin wurde das Tier zum zweitenmal für 6 Tage zum Männchen gegeben. Eine Woche nach Trennung der Tiere erkrankte das Weibchen und starb am folgenden Tage, das sind 41 Tage nach der letzten Injektion. Die Untersuchung ergab keine Schwangerschaft. An Gewicht hatte das Versuchstier in den letzten Tagen 5 gr abgenommen. Zusammenfassend ergab der täglich vorgenommene Vaginalabstrich eine ausgesprochene Verlängerung des Met- und Dioestrus, d. h. eine Verzögerung der Brunst. Eine Atrophie der Genitalorgane war im Vergleich zu der wechselnden Größe der Genitalorgane der Kontrolltiere nicht nachweisbar.

3. Weibliche Maus — 31 gr Gewicht — erhielt die gleichen Injektionen wie das 1. und 2. Tier dieser Gruppe,

0,75 ccm Diaethylin
+ 2,25 ccm aqua dest.

Durch die Injektionen trat eine ausgesprochene Verzögerung der Brunst ein. Schon während der Injektionen trat der Oestrus anstatt nach 3—4, höchstens 5 Tagen, erst nach 8 Tagen auf und dauerte nur 1 Tag. Danach verzögerte sich der nächste Oestrus um 28 Tage, der folgende um 16 Tage, der nächste um 9 Tage und der übernächste um 20 Tage. Jedes Brunststadium selbst dauerte 2—3 Tage. 2 Tage nach der letzten Injektion wurde ein fertiler Bock beigesetzt, der nach 12 Tagen wieder entfernt wurde. Zum errechneten Wurftermin ergab sich, daß eine Befruchtung und Schwangerschaft nicht eingetreten war. 9 Tage darauf wurde ein anderes fertiles Männchen zur Brunstzeit für 13 Tage zum Versuchsweibchen gesetzt. Danach

2 Tage Isolierung und erneute Zugabe eines 3. fertilen Bockes, der nach 10 Tagen gegen einen 4. Bock ausgewechselt wurde. Der letztere wurde nach weiteren 5 Tagen entfernt und das Versuchstier nach 5tägiger Isolierung erneut zum Bock gegeben. Dieser letzte Bock wurde dauernd beim Weibchen belassen. 32 Tage nach Zugabe des letzten Männchens, das sind 108 Tage nach der letzten Injektion, warf das Versuchstier 5 lebende Junge (3 m., 2 w.). Das Tier war im Ganzen 87 Tage, d. h. fast 3 Monate, steril gewesen. Das Endgewicht war gegen das Anfangsgewicht nicht vermehrt. Zusammenfassend ergab der täglich vorgenommene Vaginalabstrich wie auch im vorigen Falle eine ausgesprochene Verlängerung des met- und besonders des dioestrischen Stadiums. Das Bild des Oestrus erschien stets nach 15—20 Tagen für nur 2 Tage im Durchschnitt.

4. Weibliche Maus — 27 gr Gewicht — erhielt dieselben Injektionen wie die übrigen Tiere dieser Serie:

0,75 ccm Diaethylin
+ 2,25 ccm aqua dest.

Während der Injektionen verlief der Zyklus ungestört. Im Anschluß daran aber trat auch hier eine Verzögerung des Brunsteintritts auf. Meist zeigte sich nach 9tägiger Ruhe erst das Schollenstadium. Auch hier wurde der fertile Bock zum erstenmal 2 Tage nach der letzten Injektion zur Brunstzeit für 36 Stunden zugegeben. Eine Befruchtung und Schwangerschaft war, wie der errechnete Wurftermin ergab, nicht eingetreten. 5 Tage nach diesem Termin wurde zum zweitenmal ein fertiler Bock für 6 Tage beigesetzt. Auch diesmal wurde das Versuchstier, wie der nächste errechnete Wurftermin ergab, nicht mit Erfolg belegt. Im Anschluß daran wurde das Versuchsweibchen zum drittenmal zum Bock gegeben, der nach 13 Tagen gegen einen andern fertilen Bock ausgewechselt wurde. Alsdann wurde das Versuchstier für 5 Tage isoliert und danach wiederum zum Bock gegeben, der nunmehr dauernd dabei gelassen wurde. Nach Verlauf von ca. 14 Tagen wurde bei äußerer Untersuchung Schwangerschaft festgestellt. Nach weiteren 8 Tagen, das sind 111 Tage nach der letzten Injektion, warf das Versuchstier während der Nacht. Die Jungen wurden aufgefressen. Blutspuren am Glas zeigten den stattgefundenen Wurf an. Im vorliegenden Falle war das Tier im ganzen 90 Tage befruchtungsunfähig gewesen. Der Scheidenabstrich war anfangs normal, später resultierte auch hier eine Verlängerung des Ruhestadiums und eine Brunstverzögerung.

In allen folgenden Versuchen erhielten die Weibchen ebenfalls innerhalb 15 Tagen zusammen

0,75 ccm Diaethylin
+ 2,25 ccm aqua dest.

subcutan injiziert. 3 Tage nach der letzten Injektion wurden fertile Männchen nunmehr für dauernd zugegeben.

5. Weibliche Maus — 19 gr Gewicht — einen Monat zuvor 4 Junge (2 m., 2 w.) geworfen, erkrankte 15 Tage nach Beendigung der Injektionen und starb am 18. Tage. Eine Schwangerschaft wurde nicht festgestellt. An Gewicht hatte das Versuchstier 8 gr verloren.

6. Weibliche Maus — 25 gr Gewicht — ca. 5 Wochen zuvor 5 Junge (3 m., 2 w.) geworfen, wurde bald nach Zugabe des Bockes schwanger und warf 36 Tage nach der letzten Injektion 4 lebende Junge (1 m., 3 w.). Eine Sterilität war nicht eingetreten.

7. Weibliche Maus — 30 gr Gewicht — ca. 6 Wochen vor Beginn der Injektion 7 Junge (3 m., 4 w.) geworfen, wurde sofort schwanger und warf 22 Tage nach Zugabe des Männchens 4 lebende Junge (2 m., 2 w.). Eine Sterilität war nicht eingetreten.

8. Weibliche Maus — 16 gr Gewicht — vor ca. 5 Wochen 4 Junge (2 m., 2 w.) geworfen. Das Versuchstier magerte im Laufe der nächsten 3 Wochen so stark ab, daß es getötet werden mußte, da eine weitere Verwendung für den Versuch nicht in Frage kam.

9. Weibliche Maus — 29 gr Gewicht — vor 6 Wochen 6 Junge (4 m., 2 w.) geworfen. Das Versuchstier blieb bis zur Obduktion, die 80 Tage nach der letzten Injektion vorgenommen wurde, trotz dauernder Beigabe eines befruchtungsfähigen Männchens, steril. Die Genitalorgane zeigten keine Atrophie. Der Zyklus verlief ohne Aenderung. Am Gewicht hatte das Tier 4 gr abgenommen. Eine Atrophie war im Vergleich zu der wechselnden Größe der Genitalorgane der Kontrolltiere nicht nachweisbar.

10. Weibliche Maus — 29 gr Gewicht — vor ungefähr 1 Monat vor Versuchsbeginn 3 Junge (1 m., 2 w.) geworfen, wurde 79 Tage nach der letzten Injektion zur Obduktion getötet. Eine Schwangerschaft lag nicht vor. Die Genitalorgane wiesen keine Atrophie auf. An Gewicht hatte das Versuchstier 5 gr abgenommen. Der Zyklus zeigte eine deutliche Brunstverzögerung um 6—8 Tage im Durchschnitt. Eine Atrophie war im Vergleich zu der wechselnden Größe der Genitalorgane der Kontrolltiere nicht nachweisbar.

Zusammenfassung und Gesamtresultat der Versuchstiere mit Diaethylin-Injektionen:

Zur Beurteilung der Frage, ob auf die Injektionen Sterilität eingetreten ist oder nicht, stehen 10 Versuchstiere zur Verfügung. Von diesen sind, ebenso wie bei den früheren Versuchen mit Hodenbrei- und Testikelextrakt diejenigen Versuchstiere, die innerhalb 30 Tagen steril starben oder getötet wurden, als fraglich negativ, und die innerhalb dieses Zeitraums schwanger gewordenen Tiere als einwandfrei negativ zu betrachten.

Hiernach waren:

fraglich negativ: 2 Versuchstiere (Nr. 5 und 8),

einwandfrei negativ: 3 Versuchstiere. Die beiden Versuchstiere Nr. 6 und 7 warfen innerhalb dieses Zeitraums Junge.

Das Versuchstier Nr. 1 blieb zwar 30 Tage steril und warf am 50. Tage nach der letzten Injektion 8 Junge, muß aber als negativ angesehen werden, da diese Sterilitätsdauer auch bei unvorbehandelten Tieren nicht selten ist,

positiv: 5 Versuchstiere. Versuchstier Nr. 2 war bis zum Tode, d. h. 41 Tage lang, steril. Versuchstiere Nr. 3 und Nr. 4 waren beide ca. 3 Monate steril und warfen danach Junge. Die beiden letzten Versuchstiere Nr. 9 und Nr. 10 wiederum blieben 79 bezw. 80 Tage steril.

Die Gesamtzahl der Nachkommen betrug in den 4 in Frage kommenden Fällen: 17,
die durchschnittliche Jungenzahl: 4,
der Geschlechtsquotient: 9 m., 8 w.

Zusammenfassend können wir sagen, daß wir auch hier in Hinsicht der Frage der temporären Sterilisierung mit Diaethylin das überraschende Ergebnis erlebten, daß die Hälfte der Versuchstiere ebenfalls langdauernde Sterilitäten aufwiesen.

E. Kurze Zusammenfassung der gesamten Versuchsergebnisse.

1. In der ersten Versuchsgruppe mit Hodenbrei-Injektionen erreichten wir trotz gesteigerter Zufuhr von Hodensubstanz kein einwandfreies Resultat, denn es waren von den Versuchstieren
fraglich negativ: 5
einwandfrei negativ: 4
positiv: 7.

2. Da wir annahmen, daß neben der hormonalen eine proteinogene bezw. spermatotoxische schädigende Komponente von ausschlaggebendem Einfluß gewesen war, haben wir, um einen rein hormonalen Effekt zu erzielen, die Versuche mit dem Testikelextrakt der I. G. Farbenindustrie fortgesetzt. Aber auch in dieser Versuchsgruppe erzielten wir kein einwandfreies Resultat. Es waren von den Versuchstieren
fraglich negativ: 1
einwandfrei negativ: 3
positiv: 6.

3. Zur Kontrolle haben wir mit dem Lösungsmittel des Testikelextraktes (Diaethylin) Versuchstiere behandelt und fanden, daß von den Versuchstieren
fraglich negativ: 2
einwandfrei negativ: 3
positiv: 5
waren.

Es waren mithin insgesamt
fraglich negativ: 8
einwandfrei negativ: 10
positiv: 18.

Die Gesamtzahl der Nachkommenschaft betrug:

68

von diesen wurden 9 aufgefressen, so daß zur Bestimmung des Geschlechtsverhältnisses übrig bleiben:

59

Der Geschlechtsquotient dieser war: $\frac{32\text{ m.}}{27\text{ w.}}$

oder: $\frac{118\text{ m.}}{100\text{ w.}}$ normal: $\frac{105\text{ m.}}{100\text{ w.}}$

Kovacs berichtete außer über eine Abnahme der Jungenzahl um ½ bis ⅓ über eine Zunahme der männlichen Nachkommenschaft um 30 bezw. 40 %.

H. O. Neumann fand eine solche von 34 %.

Wir fanden eine Erhöhung der Männchenziffer um 13 %.

Die durchschnittliche Nachkommenzahl betrug: 4.

Da die histologischen Untersuchungen der Uterushörner und Ovarien keine einheitlichen Befunde ergaben, kann im Rahmen der Dissertation nicht näher darauf eingegangen werden. Sie bedürfen noch einer weiteren Klärung. Meine Aufgabe war die biologische Prüfung des Antagonismus der Keimdrüsen.

F. Beurteilung der Resultate.

Wie schwer eine endgültige Beurteilung des Problems der antihormonalen temporären Sterilisierung ist, geht aus der verschiedenartigen Deutung der Ergebnisse der Forscher hervor, die sich mit der Klärung dieser Frage befaßt haben. Während Savini, Savini-Costano, Scaglione, Aiello-Rabboni und Lotze ihre Resultate durch serologische-immunisatorische Vorgänge zu erklären versucht haben, glauben andere Forscher (Mabuchi, Panizza und Reiprich) an eine hormonal bedingte Keimdrüsenschädigung, und wieder andere (Kovacs) an eine hormonale Schädigung des Eies selbst. Am eindeutigsten haben sich Reiprich und Lotze ausgedrückt. Der letztere, der mit 100 % Sicherheit gearbeitet haben will, schlägt sogar vor, die hormonale Sterilisierung auch am Menschen durchzuführen.

Er sagt:

„Fragen wir uns, ob die bisherigen Erfahrungen bei Tierversuchen auch eine Anwendung der Sterilisierungstherapie in

Menschenversuchen rechtfertigen würden, so müssen wir diese Frage nicht nur bejahen, sondern darüber hinaus — nicht nur vom Standpunkt der Wissenschaft aus — eine derartige Erprobung im Menschenversuch geradezu fordern; bieten doch die Versuche an Menschen den Vorzug vor denen an Tieren, daß wir beim Menschen nicht nur die somatische Beeinflussung, sondern auch die psychische Reaktion auf die Behandlung in einwandfreier Weise registrieren können. Das ist von besonderer Bedeutung z. B. bei einer etwaigen, im Anschluß an die Behandlung auftretenden Frigidität, bei der physische und psychische Momente in gleicher Weise beteiligt sein dürften.

Um gleich dem Einwand zu begegnen, daß derartige Versuche an Menschen mit gewissen Unsicherheiten verbunden sind, solange man die zu einer sicheren Sterilisierung beim Menschen benötigte Dosis nicht sicher kennt und solange man für die etwaige Dauer der Sterilität und ihr Abklingen kein Symptom (in Gestalt irgend eines Testes) besitzt, möchte ich nur folgendes sagen: für jede neue in die Humantherapie eingeführte Methode müssen zunächst gewisse Opfer gebracht werden, d. h. man wird in einem gewissen Prozentsatz der ersten mit einer neuen Methode behandelten Fälle mit einem Versagen rechnen müssen — (wobei man oft gerade an den negativen Ergebnissen die wertvollsten Erfahrungen sammelt)."

H. O. Neumann ist in seiner Beurteilung vorsichtiger. Trotzdem drückte er aber klar aus, daß die bisherigen Experimente über die antihormonale Sterilisierung der Versuchstiere trotz der günstigen Beurteilung der anderen Autoren noch ein Problem darstellen, und daß wohl allen diesen Versuchen kein praktischer Wert zukommt. Sie stellen bisher eine rein akademische Frage dar, deren Lösung noch aussteht.

Wenn wir unser Material nach den verschiedensten Gesichtspunkten kritisch prüfen, so müssen wir sagen: Die gelegentlich erzielten positiven Resultate, d. h. die Erzielung einer länger dauernden Sterilität, war oft verbunden mit schwerer Erkrankung der Tiere. Zwar erholten sich die Tiere nach längerer oder kürzerer Zeit wieder, doch stehen demgegenüber eine ganze Anzahl von einwandfrei negativen Resultaten.

Diese einwandfrei negativen Resultate betragen bei:

Hodenbreitieren:	25 %
Testikelextrakttieren:	30 %

Ferner betragen die fraglich negativen Resultate bei:

Hodenbreitieren:	31 %
Testikelextrakttieren:	10 %

Es bleiben also als einwandfrei positiv übrig bei:

Hodenbreitieren:	44 %
Testikelextrakttieren:	60 %

Bedenkt man, daß bei diesen positiven Resultaten auch die Tiere aufgezählt sind, deren Sterilität auf Grund einer Kachexie zustande kam, sowie diejenigen, deren Sterilitätsdauer sich nur um wenige Tage von derjenigen normaler unbehandelter Tiere unterschied, so muß man den Wert obiger Zahlen nicht als oberste, sondern als unterste Grenze betrachten.

Zur Beurteilung der Hodenbreitiere — mit nur 44 % Sterilität:

Von einer rein hormonalen Sterilität kann keine Rede sein, denn außer der Wirkung spezifischer Hodenhormone müssen wir auch des Einflusses mitinjizierter Eiweißkörper (Ballaststoffe) und spermatotoxischer Körper gedenken. Allgemeinschädigung der Tiere führt nicht selten zur Herabsetzung der Fertilität.

Zur Beurteilung der Testikelextrakttiere — mit nur 60 % Sterilität:

Die Versuchstiere halten einer kritischen Betrachtung überhaupt nicht stand, da auch Kontrolltiere mit Diaethylin zu einem Resultat führten, das überraschend war. **50 % der Versuchstiere, die mit Diaethylin ohne Zusatz von Hodenhormon vorbehandelt worden waren, blieben ebenfalls steril.** Es ist durchaus möglich, daß einzelne Tiere auf Grund der in dem Testikelextrakt enthaltenen Hodensubstanzen sterilisiert worden sind, jedoch können wir hierfür keinen sicheren Beweis erbringen. Diese Frage ist aber überhaupt nicht diskutabel, da sichergestellt ist, daß das Diaethylin als solches ebenfalls eine Befruchtungshemmung bezw. eine Schädigung der Keimdrüsen zu bewirken imstande ist.

Unsere Beurteilung der Resultate deckt sich durchaus mit der kritischen Beurteilung H. O. Neumann's. Ja wir möchten sagen, daß wir, trotz der zahlreichen Experimente der anderen Autoren, nur einen geringen Einblick in die antagonistische Wirkung der Keimdrüsen besitzen, geschweige denn vor der Lösung dieses schwierigen Problems stünden. Mit Veröffentlichung kleiner Tierserien und spekulativer Beurteilung der Ergebnisse wird dem Problem nicht genutzt, sondern nur geschadet.

Zum Schluß der Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimen Medizinalrat Professor Dr. med. E. Kehrer für die freundliche Ueberlassung des Themas und die Uebernahme des Referates meinen Dank zum Ausdruck zu bringen. Ebenso danke ich Herrn Privatdozenten Dr. med. H. O. Neumann für seine freundliche Anregung und Unterstützung bei den Experimenten und der Anfertigung der Arbeit.

G. Literaturverzeichnis.

Adler, G. Ztschr. f. Immun.-Forschung — 3 — 447 — 1909 —

Aiello-Rabboni, G. La sterilità temporanea. — — Rass. d'ostetr. e ginecol. Jg. 34. Nr. 2. S. 53 — 1925 — — Ref. Ber. Bd. 8 — S. 808 — 1925 —

Ardelt, Fr. Erzeug. v. temp. Sterilität beim weibl. Kaninchen durch Spermatoxine. Arch. f. Gyn. Bd. 145 — S. 474 — 1931 —

Aschheim, S. und Zondek, B. Exp. Unters. über die Funktion und das Hormon des Ovariums. — Klin. Wo. Nr. 29 — S. 1388 — 1925 —

— Ovarialhormon, Wachstum der Genit., sexuelle Frühreife. — — Klin. Wo. Nr. 47 — S. 2199 — 1926 —

— Der Scheidenzyklus der weißen Maus als Testobjekt zum Nachweis des Ovarialhormons. — Klin. Wo. Nr. 22 — S. 979 — 1926 —

Aschner, B. Die Blutdrüsenerkrank. des Weibes und ihre Bezieh. zur Gyn. und Geb. — Wiesbaden 1918 — S. 42 —

Beard, J. Anatom. Anz. 14 — 101 — 1897 —

Biedl, A. Innere Sekretion. 3. Aufl., 2. T, 1916 — u. 4. Aufl., Bd. I, 1. T. Urban-Schwarzenberg, Berlin/Wien 1922 —

— Ueber die Wirkstoffe des Ovars. — — Arch. f. Gyn. Bd. 132, S. 173 — 1927 —

Bijlsma, G. und van Esveld. Die Wirkung von Diaethylin auf den Kreislauf. — Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 144 — S. 32 —

Bodnar, L. und Kamniker, H. Zur Frage der Spermaimmunität. — — Ztschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 89. S. 85 — 1925 —

Bondi und Neurath. Ueber exp. Hyperfeminismus. — — Wiener Klin. Wo. Jg. 35 — S. 520 — 1922 —

Brouha, L. und Simonnet, H. Action d'extr. orchit. liposol. sur le tractus génital femelle. Ref. Ber. Bd. 15 — S. 20 — 1929 —

Cabiglio, B. Sulla steril. mediante innesti ovarici. — Ref. Ber. Bd. 8 — S. 290 — 1925 —

Calderini, G. und Segre, G. V. Sulla steril. temp. mediante innezione di liquido seminale nella femina. — — Ref. Ber. Bd. 7 — S. 529 — 1925 —

Candela, N. Ther. mit Inkreten von Follikeln, Corp. lut., Mamma und ihre Wirk. auf die Geschlechtsorgane und das endokrine System. — — Ref. Ber. Bd. 18 — S. 103 — 1930 —

Castora, R. Arch. Ostetr. — 13 — 558 — 1926 —

Cotte, G. und Pallot, G. — A propos des hormones ovariennes. — Ref. Ber., Bd. 15 — S. 9 — 1929 —

— L'insuline et ses rapports avec l'ovulation. Ref. Ber., Bd. 15 — S. 16 — 1929 —

Daniels zit. nach L. Fraenkel.

Dittler, R. Studien zur Physiol. der Befruchtung. I. Die Sterilisierung des weibl. Tierkörpers durch parenterale Spermazufuhr. — Ztschr. f. Biol., Bd. 72 — 1920 — u. Münchner Med. Wo. Nr. 52 — S. 1495 — 1920 —

— II. Ueber die allg. Stoffwechselwirkung des parenteral zugeführten arteigenen Spermas. Ztschr. f. Biol., Bd. 76 — 1922 —

Döderlein, G. Exp. Hyperthyreoidismus und seine Wirkung auf Fortpflanzung und Nachkommenschaft. Arch. f. Gyn., Bd. 133 — S. 680 — 1928 —

— Hyperthyreoidierte Tiere und ihre Nachkommenschaft. — Ztschr. f. Geb. 96 — S. 168 — 1929 —

Dunbar. Ztschr. f. Immunitätsf. 4 u. 7 — 1910 —

v. Esveld. Pharmakologie des Vasomotorenzentrums. — Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 149 — S. 348 —

Farnum, C. G. J. Americ. med. Assoc. 37 — 1021 — 1901 —

Fellner, O. O. Die Wirkung des Feminin auf das Ei. Med. Klinik Jg. 23 — Nr. 40 — S. 1527 — 1927 —

Fels, E. Exp. Studien an Parabiosetieren über Physiol. und Biol. der Sexualhormone. Arch f. Gyn., Bd. 138 — S. 17 —

— Der Einfluß der Parabiose auf die innere Sekretion. — Med. Klin. Nr. 14 — S. 557 — 1929 —

Fitzgerald, J. G. Ann. Inst. Pasteur 12 — 973 — 1910 —

Fogelson, S. J. The non specific antigenic effect of spermatozoa upon fertility. Ref. Ber., Bd. 10 — S. 458 — 1926 —

Fraenkel, L. Sterilisierung und Konzeptionsverhütung. Arch. f. Gyn. — Bd. 144 — S. 86 — 1930 —

Frizzi, L. La steril. temp. ormonale dell' organismo femminile. Ref. Ber. Bd. 17 — S. 808 —1930 —

Gley, P. Sur l'inhibition de l'ovul. par de corps jaune. Ref. Ber., Bd. 14 —S. 169 — 1928 —

— Modifications histol. du tractus génital femelle sous l'action de l'hormone du corps jaune. Ref. Ber., Bd. 14 — S. 354 — 1928 —

— Sur l'extraction de l'hormone du corps jaune. Ref. Ber., Bd. 14 — S. 360 — 1928 —

— L'hormone du corps jaune, son action sur l'ovulation. Ref. Ber., Bd. 15 — S. 640 — 1929 —

Glimm, E. und Wadehn, F. Beitr. zur Kenntnis eines Sexualhormons der menschlichen Plazenta (Feminin). Biochem. Zeitschr., Bd. 179, S. 3—18 — 1926 —

— Ueber das Plazentahormon (Feminin). Klin. Wo. Nr. 21 — S. 999 — 1927 —

Gostimorivié, D. Exp. Hyperfeminierung und ihr Einfluß auf das Geschlecht der Nachkommenschaft. Biol. Zentralbl. 49 — 24 — 1929 —

Goto, N. Exp. Unters. der inneren Sekretion des Ovariums durch Rattenparabiose. Arch. f. Gyn., Bd. 123 — S. 387 — 1925 —

Greil, A. Einwände gegen die „hormonale Sterilisierung" nach Haberlandt. Zentralblatt f. Gyn., Jg. 48, Nr. 11 — S. 613 — 1924 —

Haberlandt, L. Ueber hormonale Sterilisierung des weibl. Tierkörpers. Münch. Med. Wo. S. 1577 — Nr. 49 — 1921 —

— Ueber hormonale Sterilisierung weibl. Tiere durch subcutane Transplantationen von Ovarien trächtiger Weibchen. Pflügers Archiv Bd. 194 S. 235 — 1922 —

— Ueber hormonale Sterilisierung weibl. Tiere (Injektionsversuche mit Corpus luteum-, Ovarial- und Plazentaopton). Klin. Wo., S. 1938 — Nr. 42 — 1923 — und Pflügers Arch., Bd. 202 — S. 1 — 1923 —

— Ueber hormonale Sterilisierung des weibl. Tierkörpers. Ein Beitrag zur Lehre von der inneren Sekretion des Eierstockes und der Plazenta. Abderhaldens Fortschr. der naturw. Forschung — 12 H. 1. Urban u. Schwarzenberg, Wien-Berlin 1924.

— Ueber hormonale Sterilisierung weibl. Tiere (Fütterungsversuche mit Ovarial- und Plazentaopton). Münch. Med. Wo., S. 49 — Nr. 2 — 1927 — und Pflügers Archiv, Bd. 216 — S. 525 — 1927 —

— Hormonale Sterilisierung weibl. Tiere. Ztbl. f. Gyn. S. 1418 — Nr. 23 — 1927 —
— Wiener Klin. Wo. 1928 — Nr. 16 —
— Ueber hormonale Sterilisierung weibl. Tiere mit Insulin. (Bem. zur Arbeit von E. Vogt in dieser Wochenschrift — 1927 — Nr. 15 —). Med. Klinik — S. 1024 — Nr. 27 — 1927 —
Haendly, P. Eine neue Methode der (endgültigen oder auch temporären) Sterilisierung der Frau (Bildung einer doppelten Scheide durch quere Kolporrhaphie). Zentralbl. f. Gyn. Jg. 49 — Nr. 43 — S. 2404 — 1925 —
Haterius und Pfiffner. Proz. soc. exp. biol. a med. 26 — 818 — 1929 —
Hektoen, L. Specific precipitin test for human semen. J. Americ. med. Assoc. 78 — 704 — 1922 —
Herrmann, E. und Stein, M. Wiener Klin. Wo. 778 — 1916 —
Hisaw, L., Meyer, B. K. und Weichert, C. K. Proz. soc. exp. biol. a med. 25 —754 — 1928 —
Hodann. Vorträge und Verhandlungen des Aerztekursus v. 28.—30. XII. 1928 — Berlin.
Horneffer, L. Die hormonale Sterilisierung weibl. Tiere. Klin. Wo. Nr. 39 — S. 1845 — 1928 —
Horneffer, L. und Meyerhoff, K. Zur Frage der hormonalen Sterilisierung. Zentralbl. f. Gyn. Nr. 8 — S. 473 — 1931 —
Jarcho, J. Artif. production of sterility with special reference to exp. temp. sterility biologically included in the female. Ref. Ber., Bd. 16 — S. 148 — 1929 —
Imparato, E. La stérilisation de l'ovaire par le corps jaune et l'insuline. Bd. 15 — S. 770 — 1929 —
— Insulina ed ovaio. Ref. Ber., Bd. XVII — S. 265 — 1930 —
Kartashew und Kostromin. Mikrobiol. Z. (russisch) — 1927 —
Kehrer, F. A. Sterilisation mittels Tubendurchschneidung nach vorderem Scheidenschnitt. Zentralbl. f. Gyn. Nr. 31 — S. 961 — 1897 —
Kehrer, E. Ueber Tuberkulose und Schwangerschaft. Münch. Med. Wo. Jg. 68 — Nr. 37 — S. 1171 — 1921 —
— Ursachen und Behandlung der Unfruchtbarkeit nach modernen Gesichtspunkten. Verlag Steinkopff, Leipzig u. Dresden, — 1922 —
Kennedy, W. P. Corpus luteum extracts and ovulation in the rabbit. Ref. Ber., Bd. 10 — S. 555 — 1926 —
Knaus, H. Ueber hormonale Sterilisierung weibl. Tiere. Pflügers Archiv. Bd. 203 H. 1/4 — S. 394 — 1926 —
Köhler, R. Zur Frage der hormonalen Sterilisierung des weibl. Tierkörpers. Zentralbl. f. Gyn., Jg. 48 — Nr. 2424 — 1924 —
Kocks, J. Zur Sterilisationsfrage. Ztbl. f. Gyn. Nr. 37 — S. 976 — 1902 —
Kovacs, Fr. Infl. the fertility of the female white rat by treatments with plazental tissue. Ref. Ber., Bd. 9 — S. 543 — 1926 —
— The infl. of the male sex gland on the female. Ref. Ber., Bd. 9 — S. 661 — 1926 —
Kurtzahn, H. Hodenverpflanzung im Tierexp. Archiv f. klin. Chirurgie — Bd. 126 — 1923 —
Laffont, A. und Schebat, L. A propos de la sterilisation hormonale d'animaux femelles par l'insuline. Ref. Ber., Bd. 18 — S. 38 — 1930 —
Landsteiner. Zentralbl. f. Bakter. 25 — 546 — 1899 —
Laqueur, E. Ueber weibl. Sexualhormon, im bes. das Menformon. — — Klin. Wo. 1927 — Nr. 9 — S. 390 —
Levin, J. Ueber temp. Sterilisation der Frau mittels Spermaeinverleibung. — Ref. Ber., Bd. 16 — S. 618 — 1929 —
Lichtenstern, R. Die freie Hodentransplantation beim Menschen. — — Ztschr. f. urol. Chir. — 6 —1921 —
— Die Dauererfolge der Hodentransplantation beim Menschen. Hundertjahrfeier Deutscher Naturforscher und Aerzte in Leipzig 1922. — — Ztbl. f. Chir. Nr. 7 — 1923 —

— Die Ueberpflanzung der männlichen Keimdrüse. Verlag J. Springer, Wien — 1926 —
Lipschütz, A. Ueber den Antagonismus der Geschlechtsdrüsen und seine Bedeutung für die Pathologie. Klin. Wo. Nr. 42 — 1903 — 1907 — 1924 —
— I. Mitt. Exp. Hermaphroditismus der Geschlechtsdrüsen. — Pflügers Archiv, Bd. 207 — S. 548 — 1925 —
Lipschütz und Mitarbeiter. II. Mitt. Die hormonale Wirkung und das Verhalten von Hodenfragmenten bei exp. Hermaphroditismus. — Pflügers Archiv, Bd. 207 — S. 563 — 1925 —
— III. Mitt. Ueber die Beziehungen zwischen der implantierten Ovarialmenge und der Latenzzeit. — Pflügers Archiv, Bd. 207 — S. 583 — 1925 —
— IV. Mitt. Die antagonistische Beeinfl. des Ovariums durch den Testikel. Der Entriegelungsversuch. — Pflügers Archiv, Bd. 208 — S. 272 — 1925 —
— V. Mitt. Ueber den Wirkungsmechanismus der Entriegelung. — Pflügers Archiv, Bd. 208 — S. 293 — 1925 —
— VI. Mitt. Ueber die Bedeut. des operativen Eingriffs am Testikel für das Zustandekommen des weiblichen hormonalen Effekts. — Pflügers Archiv, Bd. 211 — S. 266 — 1926 —
— VII. Mitt, Störung der Spermatogenese und weibl. hormonaler Effekt. — Pflügers Archiv, Bd. 211 — S. 279 — 1926 —
Lipschütz, A. VIII. Mitt. Ueber die Bedeutung spermatogener Subst. für das Zustandekommen des weibl. hormonalen Effekts. — Hormon und Substrat. — — Pflügers Archiv, Bd. 211 — S. 305 — 1925 —
Lipschütz, A. und Mitarbeiter. IX. Mitt. Das Gesetz der konstanten Follikelzahl. — Pflügers Archiv, Bd. 211 — S. 682 — 1926 —
— X. Mitt. Die geschlechtsverschiedene Reaktion auf das ovarielle Transplantat. — Pflügers Archiv, Bd. 211 — S. 697 — 1926 —
Lipschütz, A. XI. Mitt. Hyperfeminierung und protrahierte Brunst. — Pflügers Archiv, Bd. 211 — S. 722 — 1926 —
— XII. Mitt. Der Einfluß des Alters des Wirtstieres auf das Zustandekommen des weibl. hormonalen Effekts. — Pflügers Archiv, Bd. 211 — S. 745 — 1926 —
Loeb, L. Weitere Unters. über die künstl. Erzeugung der mütterl. Plazenta und über die Mechanik des sexuellen Zyklus des weiblichen Säugetierorganismus. — Ztbl. f. Physiol. Nr. 24 — S. 203 — 1910 —
— Ueber die Bedeut. des Corpus luteum für die Periodizität des sexuellen Zyklus beim weibl. Säugetierorganismus. — Dtsche. med. Wo. Nr. 1 — S. 17 — 1911 —
Lombroso e Bolaffio. Soc. ital. Ostetr. e ginec. 15 (1909).
Lotze, H. Die temp. Sterilisierung des weibl. Tierkörpers. — Archiv f. Frauenk. u. Konstitutionsf., Bd. 17 — H. 1 — 1931 —
Mabuchi, K. Ueber die Veränderungen der Geschlechtsdrüsen, sowie der sonstigen inkretorischen Organe bei Injektion der Emulsion von heterosexuellen Geschlechtsdrüsen. Ref. Ber., Bd. 11 — S. 513 — 1927 —
Macht, A. J., Stickels, A. E., Seckinger, D. L. Ref. Ber., Bd. 16 — S. 211 — 1929 —
Majeda. Deutsche Ztschr. f. Chir. 167.
Mahnert, A. Hypophysenvorderlappen und Ovarium. Ztbl. f. Gyn. 1928 — Nr. 28 — S. 1754 — und Zentralbl. f. Gyn., Nr. 46 — S. 2883 — 1930 —
Mahnert, A. und Siegmund, H. Ovarialhormon und Ei. Zentralbl. f. Gyn., Nr. 26 — S. 1626 — 1927 —
Matsuyama, R. Studies on the mechanism of sterilization, of the female by spermotoxine. Ref. Ber., Bd. II — S. 42 — 1924 —
— Exp. Untersuch. mit Rattenparabiosen. Frankf. Z. Path., Bd. 25, H. 3 — S. 436 — 1921 —

Mc. Cartney, J. L. Studies on the mechanism of sterilization of the female by spermatoxine. — Ref. Ber., Bd. II — S. 42 — 1924 —
Metalnikow, G. Ann. Inst. Pasteur 14/9 u. 577 — 1900 —
Metschnikoff. Ann. Inst. Pasteur 14 — 1 — 1900 —
Morpurgo, B. Ueber Parabiose von Säugetieren verschiedenen Geschlechts. — Münch. Med. Wo., Nr. 47 — S. 2447 — 1908 —
Moxter. Ueber ein spezif. Immunserum gegen Spermatozoen. — Dtsche. med. Wo., Nr. 4 — S. 61 — 1900 —
Naeslund, J. Etudes exp. sur la fonction du corps jaune, surtout sur son infl. sur la gestation et le développement du foetus. — Ref. Ber., S. 123 — 1921 —
Naujoks, H. Die temporäre Sterilisierung durch Röntgenstrahlen. — Ztschr. f. Geb. u. Gyn., Bd. 86 — H. 3 — S. 638 — 1923 —
— Die temp. Sterilisierung der Frau. — Dtsche. med. Wo., Jg. 50 — Nr. 41 — S. 1406 — 1924 —
— Das Problem der temp. Sterilisierung der Frau. — Verlag Enke, Stuttgart, 1925 —
— Reversible („temporäre") Sterilisierung der Frau durch Quetschung der Ampullae tubae. — Ztrbl. f. Gyn., Nr. 2 — S. 65 — 1931 —
Neumann, H. O. Ein Beitrag zur Frage der hormonalen Sterilisierung — Antihormonale Sterilisierung weiblicher und männlicher Tiere. — Klin. Wo. 1931 —
— Experim. Untersuchungen zum Antagonismus der Keimdrüse. — Archiv f. Gyn. 1931 —
— Experim. Studien zum Problem der Geschlechtsumwandlung. — I. Ein Beitrag zur Frage der antihormonalen Sterilisierung weiblicher Tiere. — Ztschr. f. Geb. u. Gyn., 1932 —
Nielson, F. Cpt. rend. soc. biol. 85 — 614 — 1921 —
Nissen, R. Sexualpathologische Fragen im Lichte der Parabioseforschung. — Ztbl. f. Gyn., Bd. 1 — S. 11 — 1923 —
Panizza, B. La determinazione sperimentale del tesso e la sterilità sessuale per via ormonica. — Arch. di Fisiol. 28 — S. 51 — 1930 —
Papanicolaou, G. N. und Stockard, Ch. R. Proc. soc. exp. biol. and med. 17 — 143 — 1920 —
Papanicolaou, G. N. A specific inhibitory hormone of corpus luteum. Ref. Ber., Bd. 10 — S. 699 — 1926 —
Parkes, A. S. Proc. roy, soc. London, 104 — 171 — 1929 —
Pearl, R. und Surface, E. M. Journ. of biol. chem. 19 — 263 —
Pighini, G. und Paoli, M. Alterazioni endocrine nei ratti in parabiosi. Ref. Ber., Bd. 9 — S. 357 — 1926 —
Polano, O. Methode und Resultate der temp. Sterilisierung. Ref. Ber., Bd. 15 — S. 845 — 1929 —
Prénant, A. Révue gén. d. science — 1898 —
Reiprich, W. Experim. Hyperfeminismus. — Archiv f. Gyn., Bd. 141 — S. 27 — 1930 —
— Der inkretorische Einfluß der männl. Geschlechtsdrüse auf Empfängnis und Schwangerschaft. — Med. Klin., Jg. 24 — Nr. 19 — S. 728 — 1928 —
— Der Einfluß des männl. Sexualhormons auf weibliche Generationsorgane und Gestationsvorgänge. — Archiv f. Gyn., 136 — S. 417 — 1929 —
Rosenfeld, S. S. Semen injections with serologic studies. Ref. Ber., Bd. 11 — S. 579 — 1927 —
Sakharoff, G. P. und Pavlenkow, S. M. Les corps jaunes des femelles gravides considérés comme inhibiteurs de la conception. Ref. Ber., Bd. 15 — S. 766 — 1929 —
Sand, Knud. Handbuch der normalen und pathol. Physiol., Berlin 1926.
— Einige Geschlechtsprobleme. Die Umschau, Frankfurt a. M., Jg. 26 — Nr. 40 —

Savini und Savini-Costano. Compt. rend. et Mem. de la Soc. de Biol., Bd. 71 — S. 22 u. 106 — 1911 —
Scaglione, S. Sterilità da innesti di testicolo omologo. Ref. Ber., Bd. 10 — S. 343 — 1926 —
Schübel, K. und Gehlen, W. Vergleichende Versuche über atmungserregende Pharmaka am morphinvergifteten Kaninchen. — Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 133 — S. 295 —
Seitz, L. Innere Sekretion und Schwangerschaft. Leipzig 1913 — S. 201 —
Steinach, E. Biol. gen. internat. Ztschr. für allg. Biol. Vol. II. nos 7/8 — 1926 —
Steinach und Mitarbeiter. Feminisierung von Männchen und Maskulinisierung von Weibchen. — Ztbl. Physiol. 27 — 1913 —
— Auslösung des Sexualzyklus, Entwicklung der Geschlechtsmerkmale, reaktivierende Wirkung auf den senilen weiblichen Organismus durch Ovar- und Plazentaextrakt. — Pflügers Arch. 210, H. 3/5 — 1925 —
Tandler, J. Wiener Klin. Wo. 461 — 1910 —
Taylor, J. of biol. Chem. 5/311 — 1908 —
Tuisk, R. Protracted oestrus incluced by ovarian extracts. Ref. Ber., Bd. 13 — S. 408 — 1928 —
Tuschnow, M. P. Wiss. Nachr. Kasan. Vet. Inst. 27 — 1 — 1910 —
Uchigaki, Sh. Biological research of sterility. Ref. Ber., Bd. 14 — S. 480 — 1928 —
Uhlmann, Fr. Gibt es eine hormonale Beeinflussung des Geschlechts? — Med. Klin., Bd. II — S. 1478 — 1928 —
Venema. Ueber die Wirkung von Spermainjektionen. — Dtsche. med. Wo., Nr. 46 — S. 1419 — 1916 —
Vogt, E. Ueber hormonale Sterilisierung weiblicher Tiere mit Insulin. — Med. Klin., Jg. 23 — Nr. 15 — S. 557 — 1927 —
— Ueber die Abhängigkeit der Insulinwirkung von der weibl. Geschlechtsdrüse. — Dtsche. med. Wo., Jg. 54 — Nr. 17 — S. 701 — 1928 —
— Ueber hormonale temp. Sterilisierung weibl. Tiere durch Fütterung mit Insulin. — Med. Klin., Bd. II — S. 1163 — 1929 —
Wallart, J. Untersuchungen über die interstitielle Eierstocksdrüse beim Menschen. — Arch. f. Gyn., Bd. 81 — S. 271 — 1907 —
Wislanski, K. Zur Wirkung der Hormone. — Ref. Ber., Bd. XV — S. 294 — 1929 —
— Au sujet du problème de la Sterilisation temporaire. Ref. Ber., Bd. 18 — S. 117 — 1930 —
— Das Problem der zeitweisen Sterilität. — Ref. Ber., Bd. 18 — S. 494 — 1930 —
— Ueber Plazentahormon. Ref. Ber., Bd. 18 — S. 398 — 1930 —
Zacherl, H. Ueber das Verhalten der Brunst bei der Parabiose der Ratten. — Klin. Wo., Jg. 6 — Nr. 34 — S. 1614 — 1927 —
— Die Funktion der Keimdrüsen im Lichte der Parabioseforschung. — Krankh. Forschg., Bd. 6 — H. 3 — S. 174 — 1928 —
Zacherl, H. und Pfeiffer, H. Ueber das Verhalten der Brunst bei der Parabiose der Ratte. — Klin. Wo., Jg. 5, Nr. 33 — S. 1522 — 1926 —
Zomakion. Zwei Fälle einer eigenartigen Operation bei Vagina duplex. — Ztralbl. f. Gyn., Jg. 49 — Nr. 36 — S. 2021 — 1925 —
Zondek, B. Weitere Untersuch. zur Darstellung, Biologie und Klinik des Hypophysenvorderlappenhormons (Prolan). — Ztralbl. f. Gyn. 1929 — Nr. 14 — S. 834 —
— Ei und Hormon. — Klin. Wo. Nr. 28 — S. 1320 — 1927 —
— Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. — Springer, Berlin — S. 179 — 1931 —
Zschokke. Die Unfruchtbarkeit des Rindes, ihre Ursachen und Bekämpfung. Zürich 1900.

Lebenslauf.

Am 1. Februar 1903 wurde ich zu Fritzlar geboren. Nach dreijährigem Besuch der Vorschule zu Kassel trat ich Ostern 1912 in das Reformrealgymnasium dortselbst ein. Januar 1922 verließ ich die Schule und wurde Gerichtssupernumerar bei der Justizverwaltung zu Kassel. Herbst 1924 bestand ich an der Oberrealschule I zu Kassel als Externer der Reifeprüfung. Im folgenden Jahre trat ich aus dem Justizdienst aus und begann an der Universität zu Marburg mein medizinisches Studium. Nach vier vorklinischen Semestern legte ich im Jahre 1927 zu Marburg die ärztliche Vorprüfung ab. Die ersten drei klinischen Semester studierte ich in Göttingen, Kiel und Wien, die letzten drei in Marburg. Am 14. Februar 1931 bestand ich an der hiesigen Universität die medizinische Staatsprüfung. Vom 1. März bis 31. Juli 1931 war ich an der Universitätsfrauenklinik zu Marburg und vom 1. August 1931 ab am städtischen Krankenhaus zu Bad Nauheim als Medizinalpraktikant tätig.

Meine akademischen Lehrer waren:

Anschütz, Arndt, Arzt, von Auwers, Bauer, Boeminghaus, Bonhoff, Brock, Chvostek, Claußen, Dittler, Eimer, von Eiselsberg, Enke, Freudenberg, von Gaza, Gerstmann, Geßner, Göppert, Grauhan, Grüneisen, Grüter, Gürber, Hajek, Hildebrand, Jacobshagen, Kaufmann, Kehrer, Klapp, Klewitz, Korschelt, Kretschmer, Kutscher, Loebell, Mauz, Meyer-Bisch, Nauck, Naujoks, H. O. Neumann, Neumann (Wien), Nordhausen, Peham, Pfannenstiel, Pick, Pötzel, Raimann, Ruete, Schaefer, Schenk, Schittenhelm, Schmidt, Schwenkenbecher, Sternberg, Stich, Strecker, Uffenorde, Versé, Wehefritz, Wichels, Wiedhopf.